

Rec'd PCT

10/519134
22 DEC 2004

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. Januar 2004 (15.01.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 2004/005291 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/53, A61P 25/16, 25/18 // (C07D 487/04, 253:00,
235:00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/006662

(22) Internationales Anmeldedatum:
25. Juni 2003 (25.06.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 30 604.4 8. Juli 2002 (08.07.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): BAYER HEALTHCARE AG [DE/DE]; 51368 Lev-
erkusen (DE).

(71) Anmelder (nur für US): NIEWÖHNER, Marla (Erbin
des verstorbenen Erfinders) [DE/DE]; Gartenstr. 3, 42929
Wermelskirchen (DE).

(72) Erfinder: NIEWÖHNER, Ulrich (verstorben).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HENDRIX, Mar-
tin [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE).
BRÜCKNER, David [DE/DE]; Fischerstr. 15, 45128
Essen (DE). FRIEDL, Arno [DE/DE]; Im Hilgersfeld
53, 51427 Bergisch Gladbach (DE). GERLACH, Irene
[DE/DE]; Kronenburger Str. 15, 50935 Köln (DE). HINZ,
Volker [DE/DE]; Oldenburger Str. 76, 50737 Köln (DE).
KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113
Wuppertal (DE). MAULER, Frank [DE/DE]; Star-
garder Str. 8, 51491 Overath (DE). SCHAUSS, Dagmar

[DE/DE]; Mittelstr. 36, 42697 Solingen (DE). SCHLEM-
MER, Karl-Heinz [DE/DE]; Wildsteig 22a, 42113
Wuppertal (DE). TERSTEEGEN, Adrian [DE/DE]; Flo-
rastr. 32, 42553 Velbert (DE). YALKINOGLU, Özkan
[DE/DE]; Rückertweg 26, 42115 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER HEALTHCARE AG;
51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT,
RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

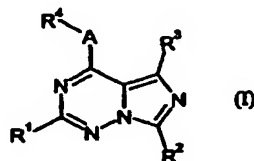
Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: HETERO-CYCLICALY SUBSTITUTED IMIDAZOTRIAZINES

(54) Bezeichnung: HETEROCYCLISCH SUBSTITUIERTE IMIDAZOTRIAZINE



(57) Abstract: The invention relates to novel hetero-cyclically substituted imidazotriazines and a method for the production and use thereof for producing drugs which are used for curing and/or preventing cancers and neurodegenerative diseases, in particular Parkinson disease and schizophrenia.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazotriazine, Verfahren zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Parkinson'schen Krankheit und der Schizophrenie.

WO 2004/005291 A1



SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

Heterocyclisch substituierte Imidazotriazine

Die Erfindung betrifft neue heterocyclisch substituierte Imidazotriazine, Verfahren
5 zu ihrer Herstellung, und ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur
Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen,
insbesondere der Parkinson'schen Krankheit und von Schizophrenie.

Die cyclischen Nucleotide cGMP und cAMP gehören zu den wichtigsten intra-
10 zellulären Botenstoffen. Bei der Regulation der Konzentrationen von cGMP und
cAMP spielen Phosphodiesterasen (PDEs) eine wesentliche Rolle. Bisher sind 11
Phosphodiesterase-Isoenzymgruppen bekannt (PDE 1 – 7: Beavo et al. *Mol. Pharma-
col.* 1994, 399-405; PDE 8 - 10: Soderling und Beavo *Curr. Opin. Cell Biol.* 2000,
12, 174-179; PDE 11: Fawcett et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2000, 97,
15 3702-3707).

Die PDE 10A hydrolysiert sowohl cAMP als auch cGMP (Fujishige *J. Biol. Chem.*
1999, 274, 18438-18445). Transkribierte PDE 10A wurde vor allem in den Putamen-
und Caudate Nucleus-Regionen des Gehirns sowie in Schilddrüsen- und Hoden-
20 gewebe identifiziert. Im Vergleich zu normalem Gewebe wird die PDE 10A-mRNA
außerdem verstärkt in bestimmten Tumorgeweben, wie beispielsweise in Geweben
von Brust-, Leber-, Colon- und Lungentumoren exprimiert.

Die Parkinson'sche Krankheit ist eine chronisch progressive, neurodegenerative Er-
25 krankung, die durch den Verlust dopaminergener Neurone der *Substantia nigra* ge-
kennzeichnet ist. Die dadurch verursachten massiven Störungen der dopaminergen
Neurotransmission führen zu einer schwerwiegenden Fehlfunktion des Bewegungs-
kontrollierenden extrapyramidalen Systems. Die Hauptcharakteristika früher An-
zeichen und der Symptome der Parkinson'schen Erkrankung sind Ruhetremor, Ver-
30 langsamung von Bewegungen, Muskelsteifheit und instabile Körperhaltung.

Die derzeitigen Medikationen der Parkinson'schen Erkrankung sind rein symptomatischer Natur, wobei die Substitutionstherapie mit L-Dopa die am häufigsten angewandte Therapieform darstellt. Weder präventive, noch restorative Therapien sind derzeit verfügbar (Mendis et al., *Can. J. Neurol. Sci.* 1999, 26, 89-103).

5

Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung ist eine chronisch, progressive neurologische Störung, die einer breiteren Klassifikation neurologischer Erkrankungen angehört, die als Parkinsonismus bezeichnet werden. Sie ist klinisch definiert durch das Auftreten zumindest zweier der vier kardinalen Symptome: Bradykinesie, Ruhetremor, Muskelsteifheit und Haltungs- und Bewegungsstörungen. Pathologisch ist die idiopathische Form der Parkinson'schen Erkrankung durch den Verlust pigmentierter Nervenzellen, insbesondere im Bereich der Substantia nigra des Gehirns, charakterisiert. Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung macht ca. 75 % aller Parkinsonismus-Erkrankungen aus. Die übrigen 25 % der Fälle werden als atypischer Parkinsonismus bezeichnet und umfassen Krankheitsbilder wie Multiple System Atrophie, Striatonigrale Degeneration oder Vaskulären Parkinsonismus.

Schizophrenie ist eine chronische psychiatrische Erkrankung, die gekennzeichnet ist durch Psychosen, sogenannte "negative Symptome" wie Apathie und soziale Zurückgezogenheit, subtile kognitive Defizite und fehlende Krankheitseinsicht. Die Ätiologie und die genaue Pathophysiologie der Schizophrenie und verwandter schizoaffektiver Störungen ist auch heute noch nicht genau bekannt (Kurachi, *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2003, 57, 3-15; Lewis und Levitt, *Ann. Rev. Neurosci.* 2002, 25, 409-432). Bei Postmortem-Untersuchungen im Gehirn schizophrener Individuen fanden sich abnorme Zellverteilungen in verschiedenen Hirnregionen und in Neuroimaging-Studien zeigten sich bei Schizophrenie-Patienten veränderte Gehirnaktivierungsmuster (Goff et al., *Med. Clin. N. Am.* 2001, 85, 663-689). Es gibt Hinweise, dass cGMP in die Pathogenese von Psychosen involviert sein könnte. So berichteten Gattaz und Mitarbeiter (Gattaz et al., *Br. J. Psychiatry* 1983, 142, 288-291), dass die Spiegel von cGMP in der Zerebrospinalflüssigkeit schizophrener Patienten verändert sind. Außerdem wurde gezeigt, dass die Gabe des klassischen

Antipsychotikums Haloperidol den cGMP-Gehalt der Zerebrospinalflüssigkeit erhöht
(Gattaz et al., *Biol. Psychiatry* 1984, 19, 1229-35).

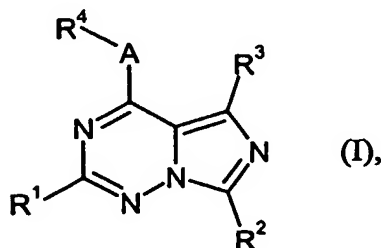
Obwohl die Details der neuroanatomischen Basis schizophrener Störungen immer
noch Gegenstand der medizinischen Forschung sind, konnte gezeigt werden, dass
unter anderem die Basalganglien eine wichtige Rolle bei diesen Erkrankungen
spielen (z.B. Shenton et al., *Schizophr. Res.* 2001, 49, 1- 52).

Die Synthese von 4-Amino-2,5-diphenyl-7-methylthio-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazinen ist aus *Synthesis* 1989, 843-847 bekannt.

Im US 3,941,785 werden 2-Amino-imidazo[5,1-f]-[1,2,4]triazine als PDE-Inhibitoren mit spasmolytischer Wirkung zur Behandlung von Asthma, Bronchitis, chronischem Herzversagen sowie Hauterkrankungen beschrieben.

EP-A 1 250 923 beschreibt die Verwendung von selektiven PDE10 Inhibitoren, wie z.B. Papaverin, zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, wie z.B. der Parkinson'schen Krankheit.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



in welcher

R¹ 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, Halogen, Carbamoyl, Cyano,

Hydroxy, (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

wobei

5

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

10

R² C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

R³ Methyl,

15

A Sauerstoff oder NH,

und

20 R⁴ C₆-C₁₀-Aryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C₁-C₆-Alkylthio und -NR⁷R⁸ substituiert sein kann,

25

worin

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkylcarbonyl,

30

bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

10 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

15 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, 25 Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dehydroabietylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

30 Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungs-

mittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders
5 spezifiziert, die folgende Bedeutung:

C₁-C₆-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.-Butoxy, n-
10 Pentoxy und n-Hexoxy.

C₁-C₆-Alkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.-Butyl, n-Pentyl und n-
15 Hexyl.

(C₁-C₆-Alkyl)carbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl, Isobutylcarbonyl, Pentylcarbonyl und Hexylcarbonyl.
20

C₁-C₆-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthioest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.-Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.
25

C₆-C₁₀-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Phenyl und Naphthyl.
30

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Iod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor, Brom, besonders bevorzugt Fluor und Chlor.

5 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen ausgewählt aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, 10 Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinoliny, Isochinoliny.

15 5 bis 8-gliedriger Heterocyclus steht für einen mono- oder polycyclischen, heterocyclischen Rest mit 5 bis 8 Ringatomen und bis zu 3, vorzugsweise 2 Heteroatomen bzw. Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂, wobei mindestens eines der Heteroatomen bzw. Heterogruppen ein Stickstoffatom ist. 5- bis 7-gliedriges Heterocyclyl ist bevorzugt. Mono- oder bicyclisches Heterocyclyl ist bevorzugt. Besonders bevorzugt ist monocyclisches Heterocyclyl. Als Heteroatome sind O, N und S bevorzugt. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Gesättigte Heterocyclyl-Reste sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist 5- bis 7- 20 gliedriges, monocyclisches gesättigtes Heterocyclyl mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

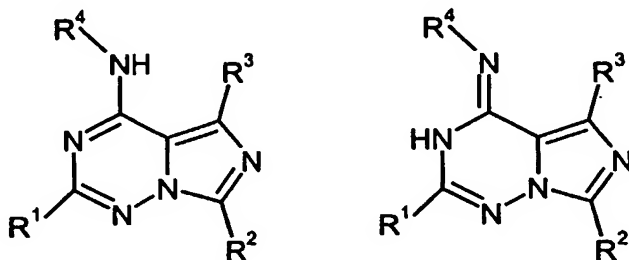
25 C₃-C₄-Cycloalkyl steht für monocyclisches Cycloalkyl, z.B. Cyclopropyl und Cyclobutyl.

C₁-C₆-Hydroxyalkyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Hydroxyalkylarest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Hydroxymethyl, 1- oder 2-Hydroxyethyl, 1-, 30 2- oder 3-n-Hydroxypropyl, 1- oder 2-Hydroxyisopropyl, 1-Hydroxy-tert.butyl, 1-, 2-, 3-, 4- oder 5-n-Hydroxypentyl und 1-, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-n-Hydroxyhexyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen gegebenenfalls substituiert sind, ist, soweit nicht anders spezifiziert, eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten bevorzugt.

5

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Tautomere vorliegen, wie im Folgenden beispielhaft für A = NH gezeigt wird:



10

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

- 15 R^1 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

wobei

20

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

25

R² C₁-C₆-Alkyl,

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

5

und

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

10

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

15

in welcher

R¹ 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

20

wobei R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

25

R², R³, R⁴ und A die obengenannten Bedeutungen haben

30

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

5 R^1 für Thienyl, Furyl, Thiazolyl oder Pyridyl steht, die jeweils mit bis zu 2 unabhängigen voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und $-NR^5R^6$ substituiert sein können,

wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl oder

10

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

15 R^2 , R^3 , R^4 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

20

in welcher

25 R^1 meta-Pyridyl, das mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_1 - C_6 -Alkyl, C_1 - C_6 -Alkoxy und $-NR^5R^6$ substituiert sein kann,

wobei R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_1 - C_6 -Alkyl oder

30

R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegebenenfalls mit C_1 - C_6 -Alkyl oder C_1 - C_6 -Hydroxyalkyl substituiert ist, bedeuten und

R^2 , R^3 , R^4 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

5

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

10 R^2 C_1 - C_6 -Alkyl bedeutet und

R^1 , R^3 , R^4 und A die obengenannten Bedeutungen haben sowie deren Salze, Solvate
sowie Solvate der Salze.

15 Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

in welcher

20 R^4 Phenyl, das mit bis zu 3 C_1 - C_6 -Alkoxyresten substituiert sein kann, bedeutet
und

R^1 , R^2 , R^3 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

25

Eine weitere Ausführungsform der Erfindung betrifft Verbindungen der Formel (I),

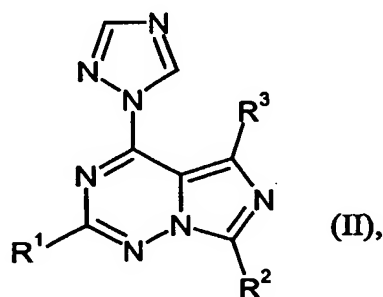
in welcher

30 R^4 3,4,5-Trimethoxyphenyl bedeutet und

R^1 , R^2 , R^3 und A die obengenannten Bedeutungen haben

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

- 5 Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, wonach man Verbindungen der Formel



- 10 in welcher R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,
mit Verbindungen der Formel



- 15 in welcher R^4 und A die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zu Verbindungen der Formel (I) umgesetzt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten,
20 Salzen und/oder Solvaten der Salze umgesetzt.

Die Umsetzung erfolgt in inerten Lösungsmitteln oder ohne Lösungsmittel in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und/oder Hilfsreagenzien, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei
25 Normaldruck.

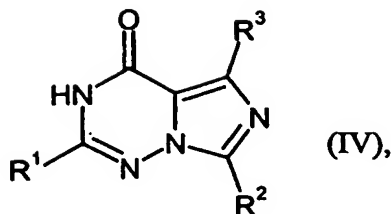
Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyethan, oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Carbonsäureester wie Ethylacetat, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Alkylnitrile wie Acetonitril oder Heteroaromaten wie Pyridin, bevorzugt Pyridin, Glykoldimethylether, Diethylenglykoldimethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylsulfoxid; bevorzugt ist auch eine Reaktion ohne Lösungsmittel in der Schmelze.

Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, Alkalihydride wie Natriumhydrid, organische Amine wie DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumhydrid, Triethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU.

Hilfsreagenzien sind beispielsweise Kaliumfluorid oder Dimethylaminopyridin oder/und Kronenether, bevorzugt 15-Krone-5, 18-Krone-8 oder 12-Krone-4.

Die Verbindungen (III) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (II) können Verbindungen der Formel



in welcher

R¹, R² und R³ die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

mit 1,2,4-Triazol in Gegenwart eines Chlorierungsmittels, bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentachlorid, Sulfurylchlorid und/oder Thionylchlorid, umgesetzt werden.

10

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -20°C bis 20°C bei Normaldruck (vgl. z.B. Knutsen et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1985, 621-630; A. Kraszewski, J. Stawinski, *Tetrahedron Lett.* 1980, 21, 2935).

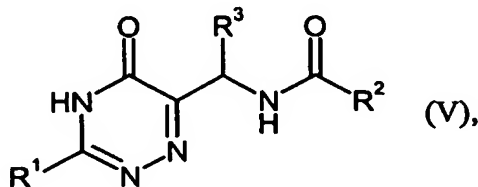
15

Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind Pyridin, Trichlormethan, Diethylphenylamin, Dioxan oder Acetonitril.

Bevorzugt Basen sind Triethylamin, Pyridin oder Diethylphenylamin.

20

Zur Herstellung der Verbindungen (IV) können Verbindungen der Formel



in welcher

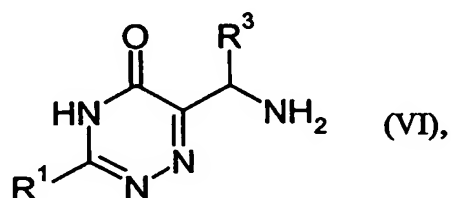
R^1 , R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit geeigneten Dehydratisierungsreagenzien (z.B. Lewis-Säuren), bevorzugt Phosphoroxychlorid, Phosphorpentoxid, Polyphosphorsäure oder Methylsulfonsäurechlorid umgesetzt werden.

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 40 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. Charles et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1980, 1139).

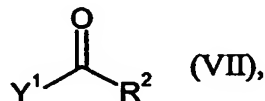
Als inertes Lösungsmittel ist 1,2-Dichlorethan bevorzugt.

Zur Herstellung der Verbindungen (V) können Verbindungen der Formel



oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid-Salze, in welcher R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



in welcher

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

Y¹ für Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, oder Hydroxy steht, umgesetzt werden.

5 Falls Y¹ für Halogen steht, kann die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

Als inerte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid bevorzugt.

10

Als Base ist Triethylamin bevorzugt.

Falls Y¹ für Hydroxy steht, kann die Umsetzung in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder Kondensationsmitteln, bevorzugt in
15 einem Temperaturbereich von 20°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen.

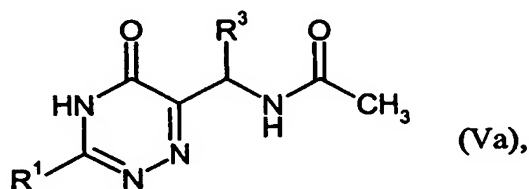
Kondensationsmittel sind beispielsweise Carbodiimide wie z.B. N,N'-Diethyl-, N,N',-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), N-Cyclohexylcarbodiimid-N'-propyloxymethyl-Polystyrol (PS-Carbodiimid), Carbonylverbindungen wie
20 Carbonyldiimidazol, 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, Propanphosphonsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid oder Benzotriazolyloxy-tri(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat oder O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU) oder 2-(2-Oxo-1-(2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HATU) oder 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder
25 Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)-phosphoniumhexafluorophosphat (BOP)
30 oder Mischungen aus diesen Verbindungen.

Basen sind beispielsweise Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 4-Dimethylaminopyridin oder Diisopropylethylamin.

Besonders bevorzugt sind die Kombination von N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC) und 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt), sowie die Kombination von Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat (BOP) und Triethylamin.

Die Verbindungen (VII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen (VI) können Verbindungen der Formel



in welcher

R^1 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

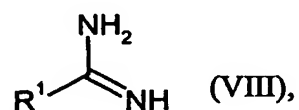
mit einer Säure umgesetzt werden.

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20°C bis 100°C bei Normaldruck erfolgen.

Neben den bereits erwähnte inerten Lösungsmitteln können bei dieser Reaktion Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, bevorzugt Methanol oder Ethanol, verwendet werden.

5 Säuren sind beispielsweise organische Säuren wie Essigsäure und Trifluoressigsäure oder anorganische Säuren wie Schwefelsäure, Chlorwasserstoff und Bromwasserstoff oder deren Gemische gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser; besonders bevorzugt ist Chlorwasserstoff oder Chlorwasserstoff/Wasser.

10 In einem alternativen Verfahren können zur Herstellung der Verbindungen (V) Verbindungen der Formel



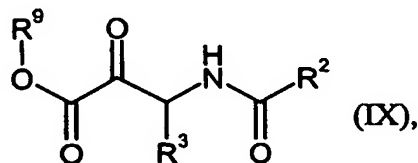
15 oder deren Salze, z.B. Hydrochlorid- oder Hydrobromid-Salze,

in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

20

in der ersten Stufe mit Hydrazin und das resultierende Reaktionsprodukt in einer zweiten Stufe mit Verbindungen der Formel



25

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

R⁹ für (C₁-C₄)-Alkyl, bevorzugt Methyl oder Ethyl, steht, umgesetzt werden.

5 Die Umsetzung der ersten Stufe kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10°C bis 50°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. K.M. Doyle, F. Kurzer, *Synthesis* 1974, 583).

10 Die Umsetzung der zweiten Stufe kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 20 bis 120°C bei Normaldruck erfolgen.

Inerte Lösungsmittel sind beispielsweise Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Carbonsäureamide wie Dimethylformamid oder Alkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid; bevorzugt sind Methanol oder Ethanol.

15 Die Verbindungen (Va) können unter Verwendung von Verbindungen (VIII) und Verbindungen (IX),

20 in welcher R² für Methyl steht, unter den gleichen Bedingungen wie die Verbindungen (V) hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (VIII) können Verbindungen der Formel



25 in welcher

R¹ die oben angegebene Bedeutung aufweist und

30 Y² für Alkoxycarbonyl, bevorzugt Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, oder Cyano steht,

mit Trimethylaluminium umgesetzt werden.

5 Bevorzugt kann die Umsetzung in geradkettigen Kohlenwasserstoffen, z.B. Hexan als inertem Lösungsmittel und unter Zugabe von Ammoniumsalzen wie Ammoniumchlorid erfolgen.

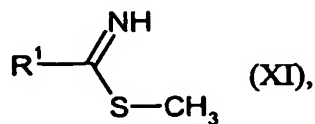
10 Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, bevorzugt in einem Temperaturbereich von zunächst bei -20°C und anschließend bei 20°C bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. für Cyano: R.S. Garigipati, *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 1969-1972; für Alkoxycarbonyl: H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. Niewöhner, D. Schauss, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 419-421).

15 Als inertes Lösungsmittel ist bevorzugt Toluol.

Falls Y^2 für Cyano steht, kann die Umsetzung in einem alternativen Verfahren mit Ammoniumbromid oder -chlorid und gasförmigem Ammoniak bei 140°C bis 150°C im Autoklaven oder mit Lithium-bis(trimethylsilyl)amin und Chlorwasserstoff in Diethylether erfolgen (vgl. R.T. Boéré, et al., *J. Organomet. Chem.* 1987, 331, 20 161-167).

Die Verbindungen (X) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

25 Anstelle der Verbindungen (VIII) können auch Verbindungen der Formel

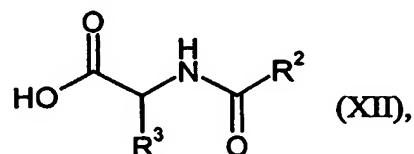


in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

eingesetzt werden. Die Verbindungen (XI) können nach K.M. Doyle, F. Kurzer,
5 *Synthesis* 1974, 583 hergestellt werden.

Zur Herstellung der Verbindungen (IX) können Verbindungen der Formel



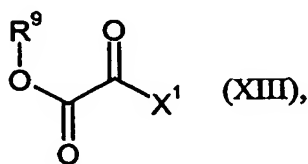
10

in welcher

R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

15

mit Verbindungen der Formel



in welcher

20

R^9 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^1 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umgesetzt werden.

25

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart von Base und/oder eines Katalysators wie Dimethylaminopyridin, bevorzugt in einem

Temperaturbereich von 20 bis 80°C bei Normaldruck erfolgen (vgl. z.B. Charles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 1139).

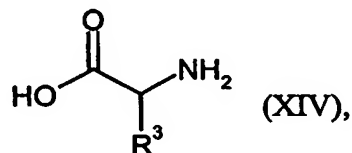
Bevorzugte inerte Lösungsmittel sind Tetrahydrofuran oder Diethylether.

5

Die Verbindungen (XIII) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

10

Zur Herstellung der Verbindungen (XII) können Verbindungen der Formel

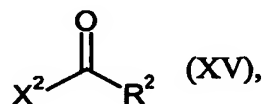


in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

15

mit Verbindungen der Formel



in welcher

20

R^2 die oben angegebene Bedeutung aufweist und

X^2 für Halogen, bevorzugt Chlor oder Brom, steht, umgesetzt werden.

25

Die Umsetzung kann in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und Trimethylsilylchlorid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -10 bis 60°C bei Normaldruck erfolgen.

Bevorzugtes inertes Lösungsmittel ist Methylenchlorid.

5 Basen sind beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, gegebenenfalls in einer Mischung mit Wasser, Alkalicarbonat wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, Alkalialkoholate wie Kalium-tert.-butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie DBU, Triethylamin, Pyridin, Piperidin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, Natrium- oder Kaliumhydroxid in einer
10 Mischung mit Wasser.

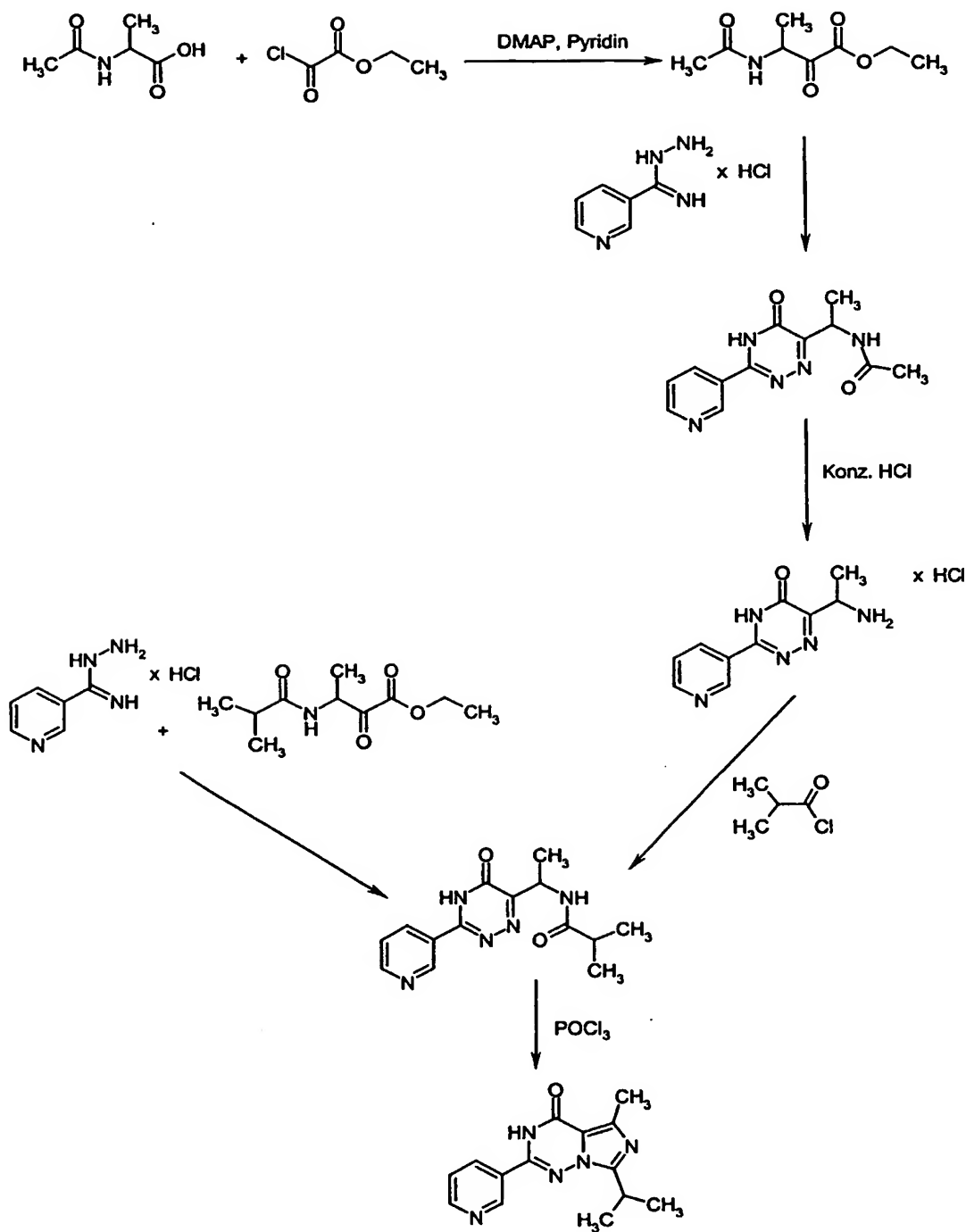
Die Verbindungen (XIV) und (XV) sind bekannt oder lassen sich analog bekannter Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

15 Für die Synthesen von Zwischenprodukten für die Herstellung der Verbindungen (I) finden gegebenenfalls auch die in WO 99/24433 und EP-A-1 092 719 beschriebenen Methoden Verwendung.

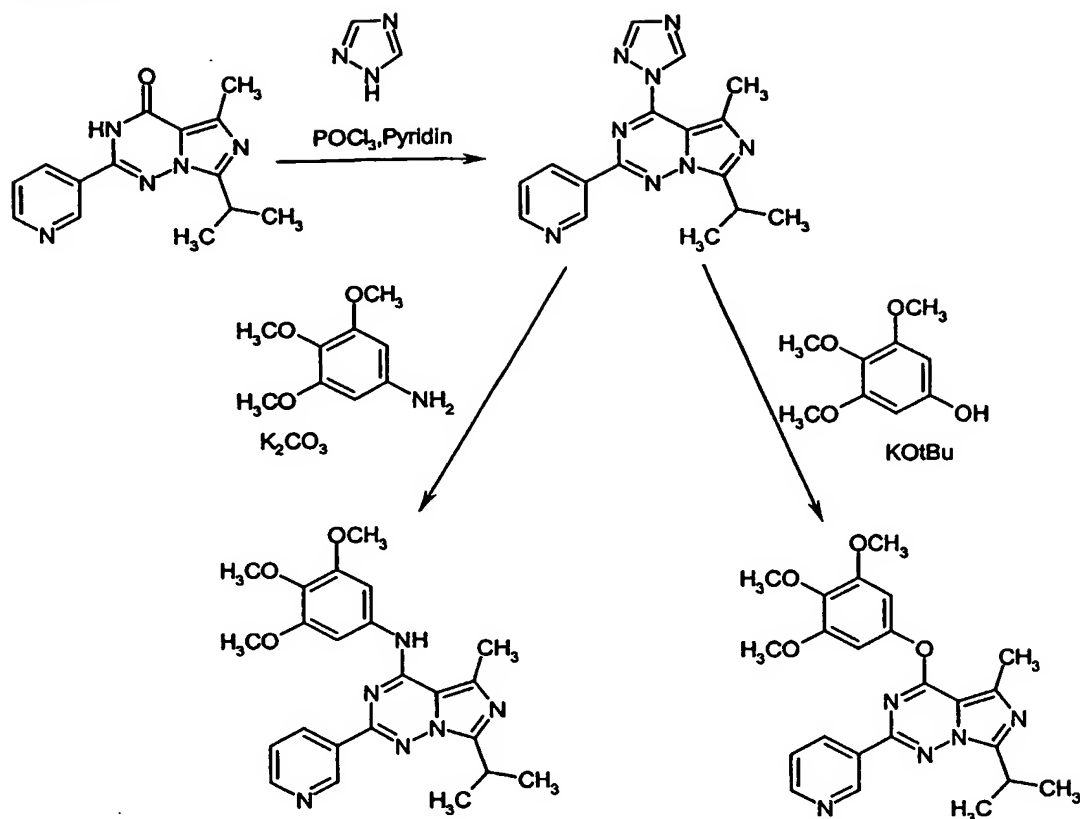
20 Funktionelle Gruppen werden gegebenenfalls während der Synthesen durch Schutzgruppen geschützt, die anschließend wieder abgespalten werden können (vgl. z.B. T.W. Greene, P. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2.Aufl., Wiley; New York, 1991).

25 Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

Schema 1:



Schema 2:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum. Sie zeichnen sich als PDE 10A-Inhibitoren aus.

Es konnte erstmals eine selektive PDE 10A-Inhibition in Tiermodellen gezeigt werden, die einen Zusammenhang zwischen PDE 10A-Inhibitoren und der Parkinson'sche Krankheit herstellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prävention der Parkinson'schen Erkrankung, insbesondere von idiopathischer Parkinson'scher Erkrankung, und von Krebserkrankungen, insbesondere von Tumoren, sowie zur Behandlung von Schizophrenie eingesetzt werden.

Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung ist eine chronisch, progressive neurologische Störung, die einer breiteren Klassifikation neurologischer Erkrankungen angehört, die als Parkinsonismus bezeichnet werden. Sie ist klinisch definiert durch das Auftreten zumindest zweier der vier kardinalen Symptome: Bradykinesie, Ruhetremor, Muskelsteifheit und Haltungs- und Bewegungsstörungen. Pathologisch ist die idiopathische Form der Parkinson'schen Erkrankung durch den Verlust pigmentierter Nervenzellen, insbesondere im Bereich der Substantia nigra des Gehirns, charakterisiert. Die idiopathische Parkinson'sche Erkrankung macht ca. 75 % aller Parkinsonismus-Erkrankungen aus. Die übrigen 25 % der Fälle werden als atypischer Parkinsonismus bezeichnet und umfassen Krankheitsbilder wie Multiple System Atrophie, Striatonigrale Degeneration oder Vaskulären Parkinsonismus.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung umfasst die Definition von Tumoren sowohl benigne, wie auch maligne Tumore und damit beispielsweise auch benigne Neoplasien, Dysplasien, Hyperplasien, wie auch Neoplasien mit Metastasenbildung. Weitere Beispiele für Tumore sind Karzinome, Sarkome, Karzinosarkome, Tumore der blutbildenden Organe, Tumore des Nervengewebes z.B. des Gehirns oder Tumore von Hautzellen. Bei der Tumorbildung kommt es zur unkontrollierten oder unzureichend kontrollierten Zellteilung. Der Tumor kann örtlich begrenzt sein, er kann aber auch das umliegende Gewebe infiltrieren und sich dann durch das lymphatische System oder durch den Blutstrom an einem neuen Ort festsetzen. Somit gibt es primäre und sekundäre Tumore. Primäre Tumore sind ursprünglich in dem Organ entstanden, in dem sie gefunden werden. Sekundäre Tumore haben sich durch Metastasenbildung in einem anderen Organ festgesetzt und sich dann an ihrem neuen Ort ausgebreitet.

Eine abnorme Funktion der Basalganglien ist nicht nur für Psychosen, Schizophrenie und verwandte schizoaffektive Störungen relevant, sondern spielt auch eine Rolle für andere neuropsychiatrische Veränderungen wie Depression (Kapur, *Biol. Psychiatr.* 1992, 32, 1-17; Lafer, et al., *Psychiatr. Clin. North. Am.* 1997, 20, 855-896) und Angsterkrankungen (Jetty, et al., *Psychiatr. Clin. North. Am.* 2001, 24, 75-97).

- Weiterhin eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von weiteren Krankheiten die durch Beeinflussung der cGMP-Spiegel und/oder der cAMP-Spiegel therapiert werden können, wie Demenz, Schlaganfall, Schädel-Hirn-Trauma, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Frontallappendegeneration, Lewy-Body-Demenz, vaskuläre Demenz, Attention-Deficit-Syndrome, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörungen, affektive Erkrankungen, Psychosen, Neurosen, Manie oder manisch-depressive Erkrankungen, Morbus Pick, Schmerz und Epilepsie.
- Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann mit folgenden biologischen Assays gezeigt werden:

In vitro Enzym-Inhibitionstests:

15 Inhibition der PDE 10A

- PDE 10A (WO 01/29 199, Fig. 1A) wird in Sf9 Insektenzellen (Invitrogen, Carlsbad, CA) mit Hilfe des Bac-to-Bac™ Baculovirus Expressionssystems von Life Technologies (Gaithersburg, MD) rekombinant in voller Länge exprimiert. 48 h nach der Infektion werden die Zellen geerntet und in 20 mL (pro 1L Kultur) Lysispuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7.4, 50 mM NaCl, 1 mM MgCl₂, 1.5 mM EDTA, 10 % Glycerin plus 20 µL Protease Inhibitor Cocktail Set III [CalBiochem, La Jolla, CA USA]) suspendiert. Die Zellen werden bei 4°C für 1 Minute mit Ultraschall behandelt und anschließend für 30 Minuten bei 4°C mit 10000 Upm zentrifugiert.
- Der Überstand (PDE 10A Präparat) wurde gesammelt und bei -20°C aufbewahrt.

- Die Testsubstanzen werden zur Bestimmung ihrer *in vitro* Wirkung an PDE 10A in 100 % DMSO aufgelöst und seriell verdünnt. Typischerweise werden Verdünnungsreihen von 200 µM bis 1.6 µM hergestellt (resultierende Endkonzentrationen im Test: 4 µM bis 0.032 µM). Jeweils 2 µL der verdünnten Substanzlösungen werden in die Vertiefungen von Mikrotiterplatten (Isoplate; Wallac Inc., Atlanta, GA) vorge-

legt. Anschließend werden 50 μL einer Verdünnung des oben beschriebenen PDE 10A Präparates hinzugefügt. Die Verdünnung des PDE 10A Präparates wird so gewählt, dass während der späteren Inkubation weniger als 70 % des Substrates umgesetzt wird (typische Verdünnung: 1: 10000; Verdünnungspuffer: 50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl_2 , 1.7 mM EDTA, 0.2 % BSA). Das Substrat, [5',8- ^3H] Adenosin-3',5'-cyclic-phosphat (1 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$; Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ) wird 1:2000 mit Assaypuffer (50 mM Tris/HCl pH 7.5, 8.3 mM MgCl_2 , 1.7 mM EDTA) auf eine Konzentration von 0.0005 $\mu\text{Ci}/\mu\text{L}$ verdünnt. Durch Zugabe von 50 μL (0.025 μCi) des verdünnten Substrates wird die Enzymreaktion schließlich gestartet. Die Testansätze werden für 60 min bei 20°C inkubiert und die Reaktion durch Zugabe von 25 μL einer Suspension mit 18 mg/mL Yttrium Scintillation Proximity Beads (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway, NJ.) gestoppt. Die Mikrotiterplatten werden mit einer Folie versiegelt und für 60 min bei 20°C stehengelassen. Anschließend werden die Platten für 30 s pro Vertiefung in einem Microbeta Szintillationenzähler (Wallac Inc., Atlanta, GA) vermessen. IC_{50} -Werte werden anhand der graphischen Auftragung der Substanzkonzentration gegen die prozentuale Inhibition bestimmt.

Die PDE 10A-inhibierende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen mögen folgende Beispiele zeigen:

Beispiel	IC_{50} [nM]
9	38
10	8
12	93
14	150
16	30

Inhibition der PDEs 1 – 5, 7 – 9 und 11

Rekombinante PDE 1C (GenBank/EMBL Accession Number: NM_005020, Loughney et al. *J. Biol. Chem.* 1996 271, 796-806), PDE 2A (GenBank/EMBL
5 Accession Number: NM_002599, Rosman et al. *Gene* 1997 191, 89-95), PDE3B
(GenBank/EMBL Accession Number: NM_000922, Miki et al. *Genomics* 1996 36,
476-485), PDE 4B (GenBank/EMBL Accession Number: NM_002600, Obernolte et
al. *Gene*. 1993 129, 239-247), PDE 5A (GenBank/EMBL Accession Number:
10 NM_001083, Loughney et al. *Gene* 1998 216, 139-147), PDE 7B (GenBank/EMBL
Accession Number: NM_018945, Hetman et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2000
97, 472-476), PDE 8A (GenBank/EMBL Accession Number: AF_056490, Fisher et
al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 246, 570-577), PDE 9A (GenBank/EMBL
Accession Number: NM_002606, Fisher et al. *J. Biol. Chem.* 1998 273, 15559-
15564), PDE 11A (GenBank/EMBL Accession Number: NM_016953, Fawcett et al.
15 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000 97, 3702-3707) wurden mit Hilfe des pFASTBAC
Baculovirus Expressionssystems (GibcoBRL) in Sf9 Zellen exprimiert.

Die *in vitro* Wirkung von Testsubstanzen an rekombinanter PDE 3B, PDE 4B, PDE
7B, PDE 8A und PDE 11A wird nach dem oben für PDE 10A beschriebenen
20 Testprotokoll bestimmt. Für die Bestimmung einer entsprechenden Wirkung an
rekombinanter PDE 1C, PDE 2A, PDE5A und PDE 9A wird das Protokoll wie folgt
angepaßt: Bei PDE 1C werden zusätzlich Calmodulin (10^{-7} M) und CaCl_2 (3 mM) zum
Reaktionsansatz gegeben. PDE 2A wird im Test durch Zugabe von cGMP (1 μM)
stimuliert und mit einer BSA Konzentration von 0,01 % getestet. Für PDE 5A und
25 PDE 9A wird als Substrat [$8\text{-}^3\text{H}$] cGMP (Amersham Pharmacia Biotech., Piscataway,
NJ) eingesetzt.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung der
Parkinson'schen Krankheit kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Haloperidol-Katalepsie der Ratte

Das Neuroleptikum Haloperidol ist ein hochaffiner Antagonist am Dopamin D2-Rezeptor. Bei Menschen und Tieren bewirkt die Gabe einer höheren Dosis Haloperidol eine transiente Blockade der dopaminergen Neurotransmission. Diese Blockade führt zu einer Störung der extrapyramidalen Motorik, der sogenannten Katalepsie, bei der eine vorgegebene Haltung länger beibehalten wird als normal. Die durch Neuroleptika induzierte Katalepsie bei Tieren wird allgemein als Modell für die Bewegungsarmut und Rigidität bei Parkinson-Patienten angesehen (Elliott et al., J Neural Transm [P-D Sect] 1990;2:79-89). Die Zeit, die ein Tier benötigt, um eine vorgegebene Position zu verändern, wird als Index für den Grad der Katalepsie verwendet (Sanberg et al., Behav. Neurosci. 1988;102:748-59).

In den Katalepsie-Experimenten werden männliche Ratten zufällig auf Gruppen verteilt, denen entweder Vehikel oder unterschiedliche Dosierungen der zu testenden Verbindungen appliziert werden. Jede Ratte erhält eine intraperitoneale Injektion von 1.5 mg/kg Haloperidol. Das kataleptische Verhalten der Tiere wird 120 min nach der Haloperidol-Gabe registriert. Die zu prüfenden Verbindungen werden den Ratten in einem solchen zeitlichen Abstand vor dem Katalepsietest appliziert, dass zum Zeitpunkt des Verhaltenstests die maximale Plasmakonzentration erreicht ist.

Für die Messung des kataleptischen Verhaltens wird das Tier mit beiden Vorderpfoten auf einen Holzblock von 9 x 5.5 x 5.5 cm Höhe x Tiefe x Breite gelegt. Die Zeit, die ein Tier benötigt, um beide Pfoten vom Holzblock zu nehmen, wird als Katalepsie-Dauer registriert. Nach 180 sec werden die Tiere vom Block genommen.

6-Hydroxydopamine (6-OH-DA)-Läsion an der Ratte

Die Degeneration der dopaminergen nigrostriatalen und striatopallidalen Neurotransmission stellt das Hauptkennzeichen der Parkinson'schen Erkrankung dar. Das

Krankheitsbild der Parkinson'schen Erkrankung kann zu großen Teilen in einem Tiermodell simuliert werden, bei dem Ratten das Neurotoxin 6-OH-DA intracerebral injiziert wird.

5 Für die beschriebenen Experimente werden männliche Ratten (Harlan Winkelmann, Deutschland; Gewicht zu Versuchsbeginn: 180 - 200 g) unter kontrollierten Bedingungen (Luftfeuchtigkeit, Temperatur) und einem 12 Stunden Hell-Dunkelzyklus gehalten. Die Tiere haben - sofern sie sich nicht in einem Experiment befinden - freien Zugang zu Wasser und Futter.

10

Den Tieren werden am Operationstag 30 Minuten vor der Läsion Pargyline (Sigma, St. Louis, MO, USA; 50 mg/kg i.p.) und Desmethyylimipramin-Hydrochlorid (Sigma; 25 mg/kg i.p.) verabreicht, um den Metabolismus von 6-Hydroxydopamin zu unterbinden, bzw. um die Aufnahme von 6-Hydroxydopamin in noradrenerge Strukturen zu verhindern. Nach dem Einleiten der Narkose durch Natriumpentobarbital (50 mg/kg i.p.) werden die Versuchstiere in einen stereotaktischen Rahmen fixiert. Die Läsion der nigrostriatalen Neurotransmission geschieht durch eine unilaterale, einmalige Injektion von 8 µg 6-OH-DA-Hydrobromid (Sigma, St. Louis, MO, USA), gelöst in 4 µl einer 0.01 %ige Ascorbinsäure-Kochsalzlösung. Die Lösung wird langsam injiziert (1 µl/min). Die Koordinaten der Injektion lauten nach König und Klippel: 2.4 mm anterior, 1.49 mm lateral, 2.7 mm ventral. Nach der Injektion wurde die Injektionsnadel noch 5 Minuten *in situ* belassen, um die Diffusion des Neurotoxins zu erleichtern.

20

25 Nach der Operation werden die Tiere auf eine Wärmeplatte gelegt und nach dem Erwachen unter Kontrolle wieder in ihre Käfige gebracht, wo sie Futter und Wasser ad libidum erhielten.

In der Verum-Gruppe werden die Tiere einen Tag nach der Operation bis zum Versuchsende 28 Tage nach der Operation mit Substanz behandelt.

30

Solcherart 6-OHDA-lädierte Tiere werden auf verschiedene Behandlungsgruppen verteilt, die entweder Vehikel oder verschiedene Dosierungen der zu untersuchenden Verbindung erhalten. Zu Vergleichszwecken wird auch eine Gruppe scheinlädierter Tiere (statt 6-OHDA wird 0.9 %ige Natriumchlorid-Lösung in Wasser injiziert) mitgeführt.

Die aus der Läsion resultierenden motorischen Ausfälle werden mit den folgenden Tests, wie in der jeweiligen Literatur beschrieben, quantifiziert:

a) Staircase Test (Koordinations-Test der Vorderpfoten):

Barnéoud et al: Effects of complete and partial lesions of the dopaminergic mesotelencephalic system on skilled forelimb use in the rat. *Neuroscience* 1995, 67, 837 – 848.

b) Accelerating Rotarod Test (Balancier-Test):

Spooren et al.: Effects of the prototypical mGlu₅ receptor antagonist 2-methyl-6-(phenylethynyl)-pyridine on rotarod, locomotor activity and rotational responses in unilateral 6-OHDA-lesioned rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2000, 406, 403 – 410.

c) Zugkraftmessung der Vorderpfoten:

Dunnet et al.: A laterised grip strength test to evaluate unilateral nigrostriatal lesions in rats. *Neurosci. Lett.* 1998, 246, 1 - 4.

Die Eignung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Schizophrenie kann in folgenden Tiermodellen gezeigt werden:

Katalepsie-Test an Ratten

Die Wirkung von Prüfsubstanzen auf die Funktion der Basalganglien lässt sich im Tiermodell mit dem sogenannten Katalepsie-Test an Ratten untersuchen (Sanberg et al., *Behav. Neurosci.* **1988**, *102*, 748-759). Katalepsie ist das Verharren in einer bestimmten Körperposition, begleitet von erhöhtem Muskeltonus. Wenn ein normales Tier in eine ungewöhnliche Position gebracht wird, verändert es seine Körperhaltung innerhalb weniger Sekunden, ein kataleptisches Tier verharrt dagegen über längere Zeit in der aufgezwängten Haltung. Die Zeitspanne die bis zur Korrektur einer aufgezwungenen Position vergeht, kann als Maß für die Katalepsieintensität verwendet werden. Auch das Antipsychotikum Haloperidol löst in ausreichend hoher Dosierung kataleptisches Verhalten aus (z.B. Chartoff et al., *J. Pharmacol. Exp. Therap.* **291**, 531-537). In EP-A 1 250 923 ist beschrieben, dass der selektive PDE10 Inhibitor Papaverin eine Potenzierung der Haloperidol-Katalepsie auslöst.

Die Wirkung der selektiven PDE10 Inhibitoren wird in dem genannten Tiermodell untersucht. Eine niedrige Dosis Haloperidol (0,3mg/kg s.c.) wird 30 min vor dem Katalepsie-Test alleine gegeben oder zusammen mit der Verbindung verabreicht. Um das kataleptische Verhalten zu messen, werden beide Vorderpfoten der Ratte auf einem Holzblock von 9cm Höhe und 5.5cm Breite x 5.5cm Tiefe gelegt. Die Zeit, die vergeht bis ein Tier seine Vorderpfote vom Block wieder herunterzieht, wird als Katalepsiedauer registriert. Alle Ratten werden nach spätestens 60 Sekunden vom Holzblock genommen. Die erhobenen Daten jeder Behandlungsgruppe (jeweils 10 Tiere) werden mittels Varianzanalyse (ANOVA) statistisch analysiert.

Die intraperitoneale Applikation von 3mg/kg Beispiel 16 zusammen mit Haloperidol bewirkt einen signifikanten Anstieg der Katalepsiedauer um 103 %. Das Ergebnis dieses Experimentes zeigt, dass Beispiel 16 die Basalganglienfunktion in dieselbe Richtung verändern kann wie das Antipsychotikum Haloperidol.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln hergestellt, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden können.

Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, transdermal oder parenteral, insbesondere perlingual oder intravenös. Sie kann aber auch durch Inhalation über Mund oder Nase, beispielsweise mit Hilfe eines Sprays, oder topisch über die Haut erfolgen.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, Mengen von etwa 0,001 bis 10, bei oraler Anwendung vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

- 5 Soweit nicht anders angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen. Die Angabe "w/v" bedeutet "weight/volume" (Gewicht/Volumen). So bedeutet beispielsweise "10 % w/v": 100 ml Lösung oder Suspension enthalten 10 g Substanz.

Abkürzungen:

abs.	absolut
ACN	Acetonitril
aq.	wässrig
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
BSA	Bovine Serum Albumin
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin
DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
EDTA	Ethylenediamine-tetra-acetic acid
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
Eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Fp.	Schmelzpunkt
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorphosphat

HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- Hexafluorophosphat
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung
MG	Molekulargewicht
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium- Hexafluorophosphat
RF	Rückfluss
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium- Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
TFA	Trifluoressigsäure
TRIS	Tris-(hydroxymethyl)aminomethan
THF	Tetrahydrofuran
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnt
wäßr.	wässrig
Zers.	Zersetzung

HPLC und LC-MS-Methoden:**Methode 1 (LCMS)**

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x
5 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Wasser +
0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % A → 4.0 min 90 % A → 6.0 min 90 %
A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 2 (LCMS)

10 Instrument: Finnigan MAT 900S, TSP: P4000,AS3000,UV3000HR; Säule:
Symmetry C 18, 150 mm x 2.1 mm, 5.0 µm; Eluent C: Wasser, Eluent B: Wasser +
0.3 g 35 %ige HCl, Eluent A: Acetonitril; Gradient: 0.0 min 2 % A → 2.5 min 95 %
A → 5 min 95 % A; Ofen: 70°C; Fluss: 1.2 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

15 Methode 3 (LCMS)

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule:
Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 %
Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 10 % B
→ 3.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-
20 Detektion: 210 nm.

Methode 4 (LCMS)

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x
2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril +
25 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min
10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5 (LCMS)

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 150 mm x
30 2.1 mm, 5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril +

0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 9.0 min 10 % A → 10.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6 (LCMS)

- 5 Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

10 Methode 7 (LCMS)

Instrument: Waters Alliance 2790 LC; Säule: Symmetry C18, 50mm x 2.1, 3.5µm; Eluent A: Wasser + 0.1 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.1 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 5.0 min 10 % B → 6.0 min 10 % B; Temperatur: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210nm.

15

Methode 8 (HPLC)

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60mm x 2mm, 3.5 µm; Eluent: A=5ml HClO₄/l H₂O, B=ACN; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 6.5 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; Detektion

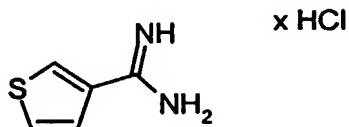
20 UV 210 nm.

Ausgangsverbindungen

Beispiel 1A

3-Thiophencarboximidamid Hydrochlorid

5



29.40 g (549.7 mmol) Ammoniumchlorid werden in einem Dreihalskolben mit Thermometer, Kühler, Tropftrichter und mechanischen Rührer unter Argon-
atmosphäre in 200 ml Toluol suspendiert und mit Petrolether/Trockeneis bei 0°C
gekühlt. 247 ml (494 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in
Hexan werden zugetropft, und der Ansatz wird bei Raumtemperatur gerührt, bis
keine Gasentwicklung mehr beobachtet wird (ca. 1.5 Stunden). Zu dieser Mischung
gibt man anschließend schnell 20.0 g (183 mmol) 3-Thiophencarbonitril, und die
Reaktionsmischung wird über Nacht bei 80°C gerührt.

Nach dem Abkühlen wird die Mischung bei 0°C tropfenweise mit Methanol versetzt
und im Anschluss bei Raumtemperatur kräftig gerührt. Der Ansatz wird abgesaugt
und der Rückstand 5 mal mit je 60 ml Methanol gewaschen. Das Filtrat wird einge-
engt, und der Rückstand wird mit Dichlormethan/Methanol (10:1) aufgeschlämmt.
Der unlösliche Rest von Ammoniumchlorid wird abfiltriert und das Filtrat erneut
eingeengt und getrocknet.

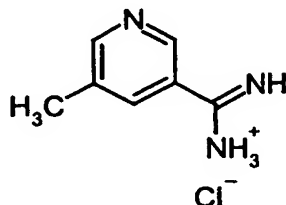
Ausbeute: 19.28 g (64 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 0.48$ min

MS (EI): $m/z = 126$ ($M+H-HCL$)⁺

Beispiel 2A

Imino(5-methyl-3-pyridinyl)methanaminiumchlorid



5

Herstellung analog Beispiel 1A mit 13.59 g (254.0 mmol) Ammoniumchlorid, 127 ml (254 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 9.60 g (63.51 mmol) Methyl 5-methylnicotinat.

Ausbeute: 8.07 g (74 % d. Th.)

10

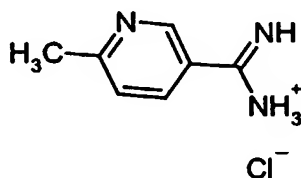
LC/MS (Methode 3): $R_t = 0.37$ min

MS (EI): $m/z = 135$ ($M+H-HCl$)⁺

Beispiel 3A

Imino(6-methyl-3-pyridinyl)methanaminiumchlorid

15



Herstellung analog Beispiel 1A mit 14.15 g (264.6 mmol) Ammoniumchlorid, 132 ml (264 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan und 10.0 g (66.15 mmol) Methyl-6-methylnicotinat.

20

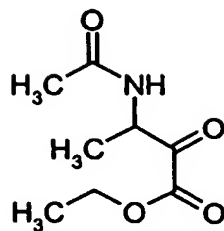
Ausbeute: 11.20 g (88 % d. Th.)

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.01$ min

MS (EI): $m/z = 135$ ($M+H-HCl$)⁺

Beispiel 4A

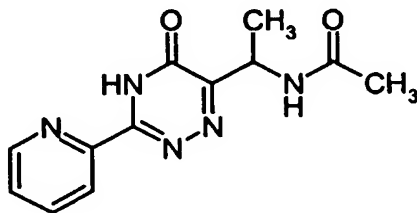
Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat



- 5 Eine Lösung von N-Acetyl-alanin (4.92 g, 37.5 mmol), 9.10 ml Pyridin und 150 mg DMAP in 200 ml Tetrahydrofuran wird zum Sieden gebracht. In der Siedehitze werden 8.6 ml (10.5 g, 75 mmol) Ethyloxalylchlorid zugetropft, und nach beendeter Zugabe wird für weitere 3 Stunden in der Siedehitze gerührt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung auf 600 ml Eiswasser gegeben, mit Essigsäureethylester
- 10 (4 x 150 ml) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 200 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Das erhaltene Material wird ohne Verzögerung in Ethanol gelöst und weiter umgesetzt.

15 **Beispiel 5A**

N-{1-[5-Oxo-3-(2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



- 20 Eine Lösung von 9.60g (60.91 mmol) 2-Pyridincarboximidamid-Hydrochlorid in Ethanol wird mit 3.66 g (3.56 ml; 73.10 mmol) Hydrazinhydrat versetzt. Der Ansatz wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 17.10 g (91.37 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat (aus Beispiel 4A, gelöst in Ethanol) zugegeben. Zur besseren Löslichkeit wird etwas Dimethylsulfoxid dazuge-

geben. Die Reaktionsmischung wird 4 h bei 70-80°C gerührt. Der Ansatz wird abgekühlt, eingengt und der Rückstand flashchromatographisch (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 30:1 - 1:1) gereinigt.

Ausbeute: 12.44 g (32 % d. Th.).

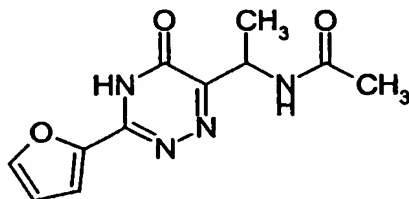
5 LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.37$ min

MS (EI): $m/z = 282$ ($M+Na$)⁺

Beispiel 6A

N-{1-[3-(2-Furyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid

10



Herstellung analog Beispiel 5A mit 10.0 g (68.22 mmol) 2-Furancarboximidamid-Hydrochlorid, 4.10 g (3.98 ml; 81.87 mmol) Hydrazinhydrat und 19.16 g
15 (102.34 mmol) Ethyl- 3-(acetilamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

Ausbeute: 5.34 g (28 % d. Th.).

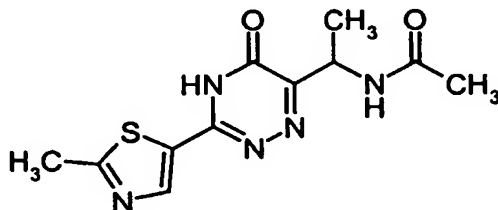
LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.36$ min

MS (ESIpos): $m/z = 249$ ($M+H$)⁺.

20

Beispiel 7A

N-{1-[3-(2-Methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}-acetamid



Herstellung analog Beispiel 5A mit 10.90 g (61.35 mmol) 2-Methyl-1,3-thiazol-5-carboximidamid-Hydrochlorid, 3.69 g (3.58 ml; 73.62 mmol) Hydrazinhydrat und 17.23 g (92.03 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

5 Ausbeute: 4.69 g (27 % d. Th.).

LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.52$ min

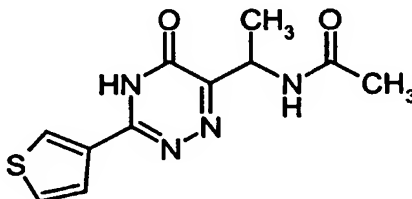
MS (EI): $m/z = 280$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.29$ (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 5.01 (quint, 1H), 5.75 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.41 (s, 1H).

10

Beispiel 8A

N-{1-[5-Oxo-3-(3-thienyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



15

Herstellung analog Beispiel 5A mit 19.23 g (118.23 mmol) 3-Thiophencarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 1A, 7.10 g (6.90 ml; 141.88 mmol) Hydrazinhydrat und 39.84 g (212.82 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

20 Ausbeute: 4.60 g (15 % d. Th.).

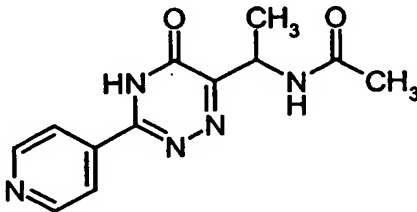
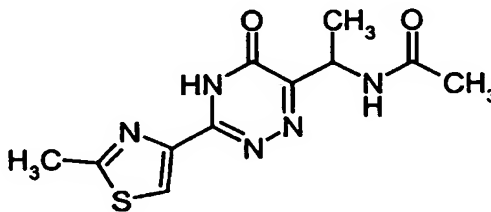
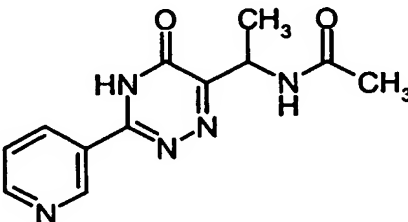
LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.17$ min

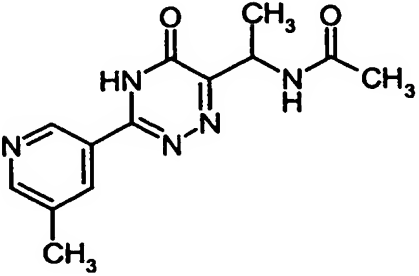
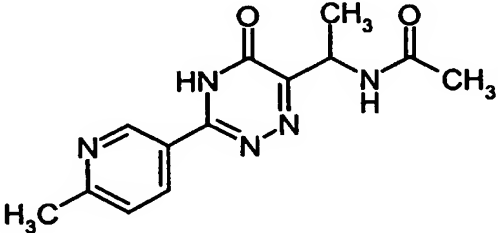
MS (EI): $m/z = 287$ ($M+Na$)⁺

¹H-NMR (400 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.46$ (d, 3H), 1.98 (s, 3H), 5.17 (q, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.71 (dd, 1H), 8.38 (dd, 1H).

25

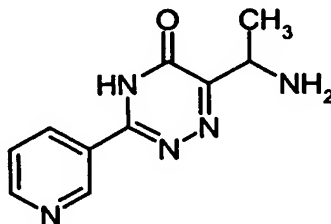
Herstellung analog Beispiel 5A:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.38$ min MS (EI): $m/z = 282$ ($M+Na$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 5.06 (quint, 1H), 7.98 (dd, 2H), 8.79 (dd, 2H).
10A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 1.22$ min MS (EI): $m/z = 302$ ($M+Na$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.52$ (d, 3H), 2.00 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 5.18-5.32 (m, 1H), 6.82 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 11.30 (br. s, 1H).
11A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.48$ min MS (EI): $m/z = 260$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, MeOH- d_4): $\delta = 1.48$ (d, 3H), 1.97 (s, 3H), 5.19 (q, 1H), 7.63 (dd, 1H), 8.42 (dt, 1H), 8.79 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
12A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.41$ min MS (EI): $m/z = 274$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.33$ (d, 3H), 1.85 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 5.06 (quint, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.99 (d, 1H).
13A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.33$ min MS (EI): $m/z = 272$ ($M-H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.34$ (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 5.03 (quint, 1H), 7.47 (d, 1H), 8.27 (d, 2H), 9.05 (d, 1H), 13.70 (br. s, 1H).

Beispiel 14A

6-(1-Aminoethyl)-3-(3-pyridinyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on



5

eine Lösung von 2.43 g (9.37 mmol) N-{1-[5-Oxo-3-(3-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 11A in 50 ml 2 molarer Salzsäure wird 3 Stunden auf 100°C erhitzt. Anschließend wird die Lösung unter vermindertem

Druck eingengt, der Rückstand in Methanol aufgenommen und mit 1 molarer Natronlauge alkalisch gestellt. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand durch Flashchromatographie (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 20:2-10:1-5:1) gereinigt.

5 Ausbeute: 1.25 g (55 % d. Th.).

LC/MS (Methode 5): $R_t = 0.35$ min

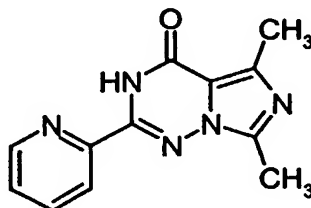
MS (EI): $m/z = 217$ (M-H)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.48$ (d, 3H), 4.44 (q, 1H), 7.39-7.79 (m, 3H), 8.49 (dt, 1H), 8.63 (dd, 1H), 9.34 (s, 1H).

10

Beispiel 15A

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



15

Eine Lösung von 1.70 g (6.56 mmol) N-{1-[5-Oxo-3-(2-pyridinyl)-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 5A in 20 ml 1,2-Dichlorethan wird mit 3.02 g (1.83 ml; 19.67 mmol) Phosphorylchlorid versetzt. Es wird 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt und wieder abgekühlt. Dazu gibt man 5 ml wässrige Natriumhydrogencarbonatlösung. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt und zur Entfernung des restlichen Wassers wird Toluol zugegeben und wieder zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Dichlormethan/-Methanol 10:1) gereinigt und die saubere Fraktion mit Diethylether/Toluol 10:1 verrührt. Die entstandenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

20

25 Ausbeute: 175 mg (10 % d. Th.).

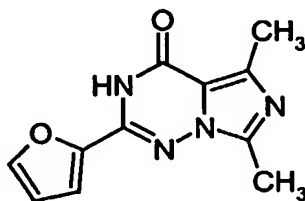
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.40$ min

MS (EI): $m/z = 242$ (M+H)⁺

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.47 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 7.65 (t, 1H), 8.05 (t, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 11.22 (br. s, 1H).

Beispiel 16A

5 2-(2-Furyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



10 Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.00 g (8.06 mmol) N-{1-[3-(2-Furyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 6A, 30 ml 1,2- Dichlormethan und 3.71 g (2.25 ml; 24.17 mmol) Phosphorylchlorid.

Ausbeute: 1.07 g (58 % d. Th.).

LC/MS (Methode 2): R_t = 1.51 min

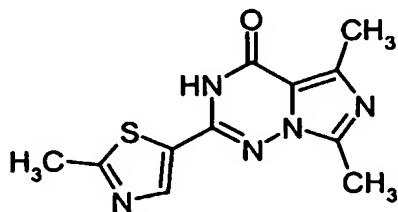
MS (EI): m/z = 231 ($M+H$) $^+$

15 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 2.46 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 6.73 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 11.85 (br. s, 1H).

Beispiel 17A

5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on

20



Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.00 g (7.16 mmol) N-{1-[3-(2-Methyl-1,3-thiazol-5-yl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 7A, 1,2-Dichlormethan und 3.29 g (2.00 ml; 21.48 mmol) Phosphorylchlorid.

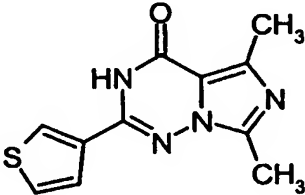
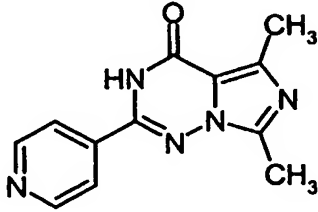
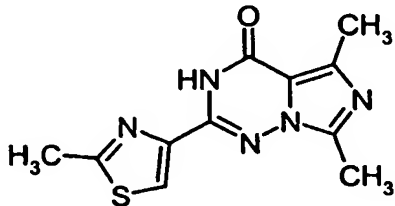
Ausbeute: 362 mg (19 % d. Th.).

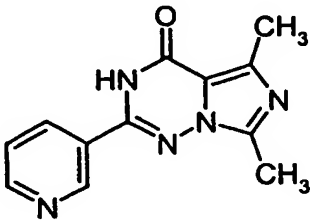
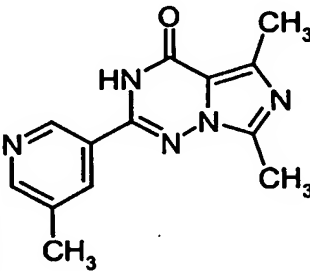
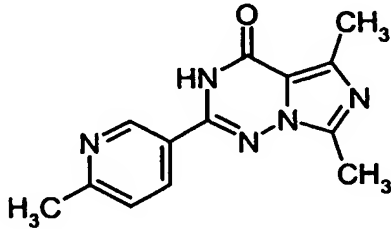
5 LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.60$ min

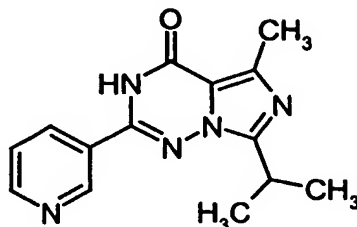
MS (EI): $m/z = 262$ (M+H)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.45$ (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 8.52 (s, 1H), 12.01 (br. s, 1H).

10 **Herstellung analog Beispiel 15A:**

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
18A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.23$ min MS (EI): $m/z = 247$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, MeOH-d ₄): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 7.64 (dd, 1H), 7.73 (dd, 1H), 8.37 (dd, 1H).
19A		LC/MS (Methode 2): $R_t = 1.81$ min MS (EI): $m/z = 242$ (M+H) ⁺
20A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.16$ min MS (EI): $m/z = 262$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.53$ (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.76 (s, 3H), 8.47 (s, 1H), 11.94 (br. s, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
21A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 0.86$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 242$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.58 (dd, 1H), 8.33 (dt, 1H), 8.76 (d, 1H), 9.13 (s, 1H), 12.02 (br. s, 1H).</p>
22A		<p>LC/MS (Methode 3): $R_t = 0.36$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 256$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.91 (br. s, 1H).</p>
23A		<p>LC/MS (Methode 5): $R_t = 2.26$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 256$ ($M+H$)⁺</p> <p>HPLC (Methode 8): $R_t = 4.30$ min.</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 7.42 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 9.00 (d, 1H), 11.98 (br. s, 1H).</p>

Beispiel 24A**7-Isopropyl-5-methyl-2-(3-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on**

5

Zu einer Lösung von 543 mg (2.50 mmol) 6-(1-Aminoethyl)-3-(3-pyridinyl)-1,2,4-triazin-5(4H)-on aus Beispiel 14A in 12 ml Dimethylformamid gibt man 758 mg (7.50 mmol) Triethylamin. Die Mischung wird auf 0°C abgekühlt. Dazu tropft man 532.76 mg (5.00 mmol) Isobuttersäurechlorid und lässt 3 Stunden bei RT rühren.

10 Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Der Rückstand wird in 12 ml Dioxan gelöst und mit 1150 mg (7.50 mmol) Phosphorylchlorid versetzt; die Reaktionsmischung wird 2 Stunden auf 80°C erhitzt. Beim Abkühlen wird soviel Natriumhydrogencarbonatlösung zugegeben, bis keine Gasentwicklung mehr auftritt. Danach wird die

15 Mischung mit 1 molarer Natronlauge alkalisch gestellt (ca. pH 10) und mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch (Dichlormethan/Methanol 20:1) gereinigt.

Ausbeute: 347 mg (52 % d. Th.).

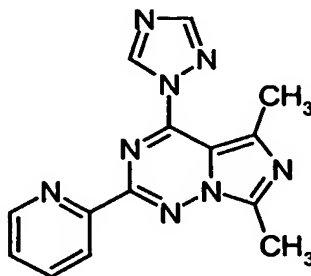
20 LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.90$ min

MS (EI): $m/z = 270$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.32$ (d, 6H), 2.45 (s, 3H), 3.49 (sept., 1H), 7.58 (dd, 1H), 8.32 (dt, 1H), 8.75 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H), 11.98 (br. s, 1H).

Beispiel 25A

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

228 mg (0.14 ml; 1.49 mmol) Phosphorylchlorid werden zu einer Lösung von 120 mg (0.50 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 15A in 3 ml trockenem Pyridin bei RT getropft, und der Ansatz wird 90 Minuten gerührt. Anschließend wird 309.2 mg (4.48 mmol) 1,2,4-Triazol zugegeben, und der Ansatz wird nach beendeter Zugabe bei RT über Nacht gerührt. Das Gemisch wird vorsichtig mit 1ml Wasser versetzt, und man lässt 30 Minuten nachrühren. Die Reaktionsmischung wird eingeeengt, der Rückstand mit 20 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und die Mischung mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird flashchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol 10:1). Die saubere Fraktion wird mit Diethylether verrührt, die Kristalle werden abgesaugt und getrocknet.

15

Ausbeute: 68 mg (47 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min

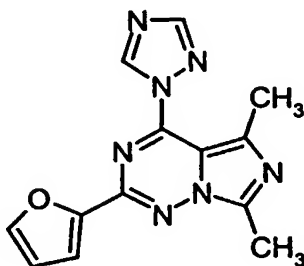
20

MS (EI): $m/z = 293$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.89$ (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 7.44-7.52 (m., 1H), 7.87-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.87 (d, 1H), 9.42 (s, 1H).

Beispiel 26A

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Herstellung analog Beispiel 25A mit 810 mg (3.52 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 16A, 10 ml Pyridin, 1618 mg (10.55 mmol) Phosphorylchlorid und 2187 mg (31.66 mmol) 1,2,4-Triazol.

Ausbeute: 230 mg (23 % d. Th.)

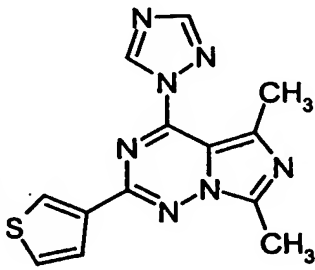
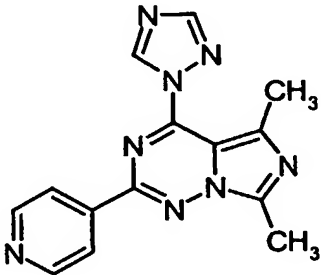
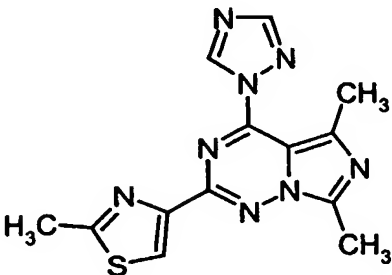
10 LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min

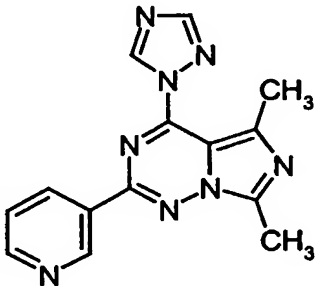
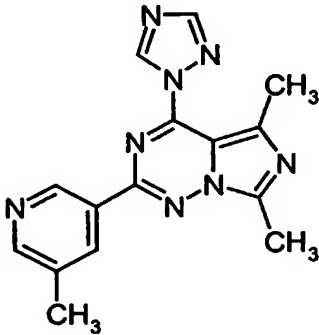
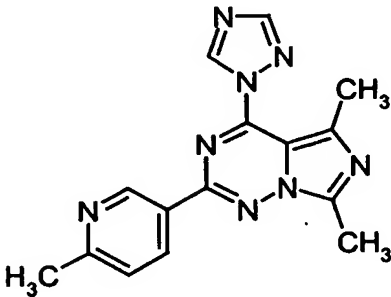
MS (EI): $m/z = 282$ ($M+H$)⁺

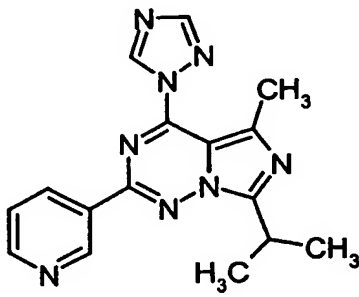
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.80$ (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 6.61 (dd., 1H), 7.32 (dd, 1H), 7.65-7.69 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.31 (s, 1H).

15 **Herstellung analog Beispiel 25A:**

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
27A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 313$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.76$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 8.26 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.32 (s, 1H).</p>

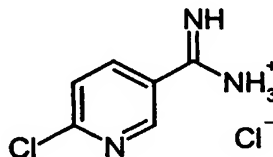
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
28A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.78$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 298$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.79$ (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 7.43 (dd, 1H), 7.84 (dd, 1H), 8.23-8.30 (m, 2H), 9.34 (s, 1H).</p>
29A		<p>LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.66$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 293$ ($M+H$)⁺</p> <p>¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃):</p> <p>$\delta = 2.84$ (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 8.19-8.25 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.82 (dd, 2H), 9.40 (s, 1H).</p>
30A		<p>LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.03$ min</p> <p>MS (EI): $m/z = 313$ ($M+H$)⁺</p> <p>HPLC (Methode 8): $R_t = 3.38$ min.</p> <p>¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.69$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 8.56 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.88 (s, 1H).</p>

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
31A		LC/MS (Methode 6): $R_t = 2.83$ min MS (EI): $m/z = 293$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.83$ (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 7.47 (dd, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.62 (dt, 1H), 8.78 (dd, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.58 (d, 1H).
32A		LC/MS (Methode 5): $R_t = 3.50$ min MS (EI): $m/z = 307$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (400 MHz, MeOH-d ₄): $\delta = 2.51$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 8.36 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 9.34 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).
33A		LC/MS (Methode 7): $R_t = 1.87$ min MS (EI): $m/z = 307$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.67$ (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 7.31 (d, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.49 (dd, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.45 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
34A		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.71$ min MS (EI): $m/z = 321 (M+H)^+$ 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 1.52$ (d, 6H), 2.91 (s, 3H), 3.80 (sept., 1H), 7.47 (dd, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.61 (dt, 1H), 8.77 (d, 1H), 9.37 (s, 1H), 9.58 (d, 1H).

Beispiel 35A

6-Chlor-3-pyridincarboximidamid Hydrochlorid



5

Herstellung analog Beispiel 1A aus 14.8 g (86.3 mmol) 6-Chlor-3-pyridincarbon-säuremethylester, 11.5 g (215.6 mmol) Ammoniumchlorid und 108 ml (215.6 mmol) einer 2 molaren Lösung von Trimethylaluminium in Hexan.

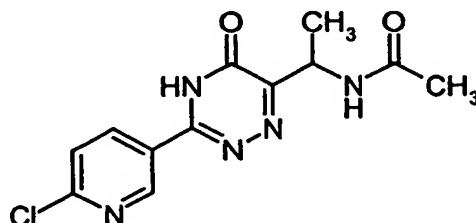
10 Ausbeute: 9.0 g (67 % d. Th.)

LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.23$ min

MS (ESI): $m/z = 156 (M+H-HCL)^+$

Beispiel 36A

N-{1-[3-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid



5

Herstellung analog Beispiel 5A aus 9.0 g (46.9 mmol) 6-Chlor-3-pyridincarboximidamid-Hydrochlorid aus Beispiel 35A, 2.74 ml (2.82 g; 56.2 mmol) Hydrazinhydrat und 13.2 g (70.3 mmol) Ethyl-3-(acetylamino)-2-oxobutanoat aus Beispiel 4A.

10

Ausbeute: 2.20 g (16 % d. Th.).

LC/MS (Methode 4): $R_t = 2.24$ min

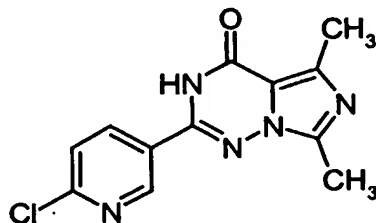
MS (ESI): $m/z = 294$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.35$ (d, 3H), 1.84 (s, 3H), 5.05 (quint., 1H), 7.77 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H).

15

Beispiel 37A

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



20

Herstellung analog Beispiel 15A mit 2.20 g (7.49 mmol) N-{1-[3-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-triazin-6-yl]ethyl}acetamid aus Beispiel 36A und 2.1 ml (22.5 mmol) Phosphorylchlorid in 50 ml Dioxan.

Ausbeute: 719 mg (35 % d. Th.).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.75$ min

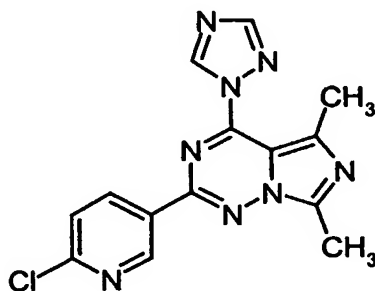
MS (ESI): $m/z = 276$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.52 (s, 3H), 7.73 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.97 (d, 1H), 12.1 (br.s, 1H).

5

Beispiel 38A

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



10

Herstellung analog Beispiel 25A aus 100 mg (0.36 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 37A, 0.10 ml (1.09 mmol) Phosphorylchlorid, 301 mg (4.35 mmol) 1,2,4-Triazol und 0.59 ml (7.2 mmol) Pyridin in 5 ml Dioxan.

15

Ausbeute: 73 mg (62 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.63$ min

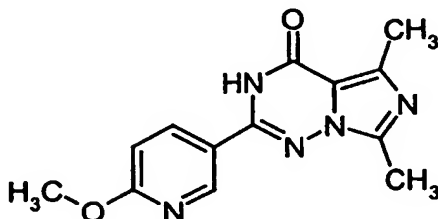
MS (ESI): $m/z = 327$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.84$ (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 7.49 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.58 (dd, 1H), 9.35 (d, 1H), 9.37 (m, 1H).

20

Beispiel 39A

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on



5

Unter Argonatmosphäre werden 3ml wasserfreies Methanol vorgelegt und mit 56 mg (2.45 mmol) Natrium versetzt. Nach beendeter Gasentwicklung werden 134 mg (0.49 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 37A hinzugefügt, und das Reaktionsgemisch wird über Nacht auf 70°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit 20 ml Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit je 20 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Ausbeute: 56 mg (42 % d. Th.)

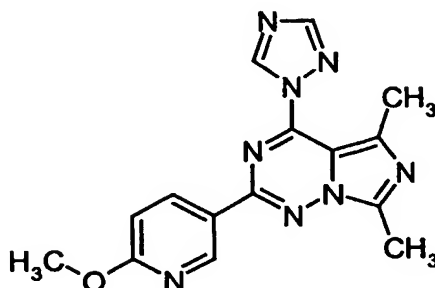
15 LC/MS (Methode 3): $R_t = 1.55$ min

MS (ESI): $m/z = 272$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.47$ (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 6.98 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.79 (d, 1H), 11.8 (br.s, 1H).

Beispiel 40A

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Herstellung analog Beispiel 25A aus 215 mg (0.79 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on aus Beispiel 39A, 0.22 ml (2.38 mmol) Phosphorylchlorid, 657 mg (9.51 mmol) 1,2,4-Triazol und 1.3 ml (15.9 mmol) Pyridin in 10 ml Dioxan.

10

Ausbeute: 118 mg (46 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.65$ min

MS (ESI): $m/z = 323$ (M+H)⁺

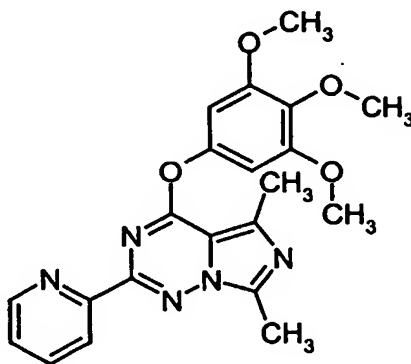
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.82$ (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 6.89 (d, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.50 (dd, 1H), 9.18 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

15

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]-
triazin



10 Eine Lösung von 52.23 mg (0.28 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol in 1 ml Tetrahydrofuran wird mit 31.82 mg (0.28 mmol) Kalium-tert.-Butylat versetzt. Man lässt 10 Minuten rühren und fügt 41.45 mg (0.14 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-pyridinyl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 25A zu. Es wird 5 Stunden auf 65°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung
15 versetzt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 26 mg (45 % d. Th.)

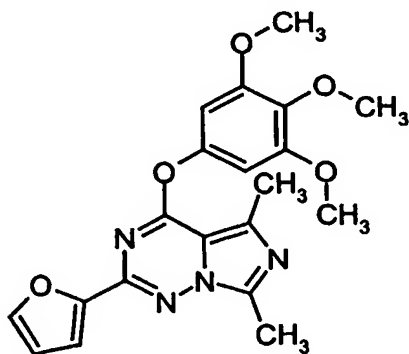
LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.80$ min

20 MS (EI): $m/z = 408$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.75$ (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.65 (s, 2H), 7.32-7.41 (m, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.78 (m, 1H).

Beispiel 2

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Herstellung analog Beispiel 1 mit 123.1 mg (0.67 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 75 mg (0.67 mmol) Kalium-tert.-butylat und 94 mg (0.33 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 26A. Zur Aufarbeitung fällt man die Kristalle mit Acetonitril und Wasser aus, filtriert sie ab und trocknet sie.

10

Ausbeute: 111 mg (84 % d. Th.)

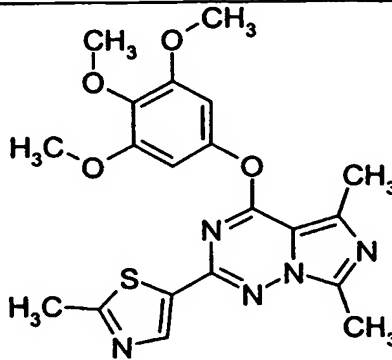
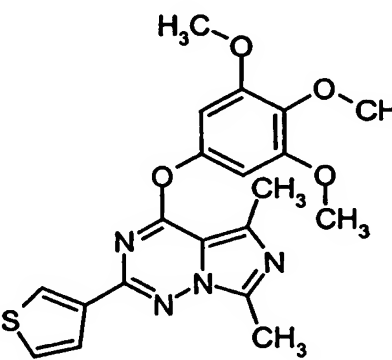
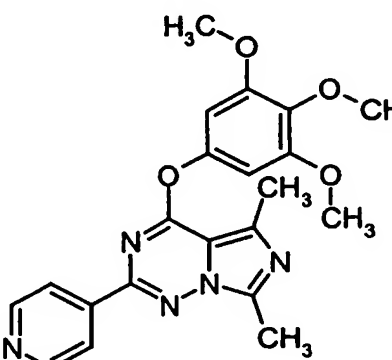
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.80$ min

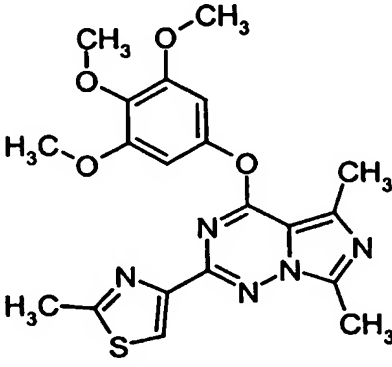
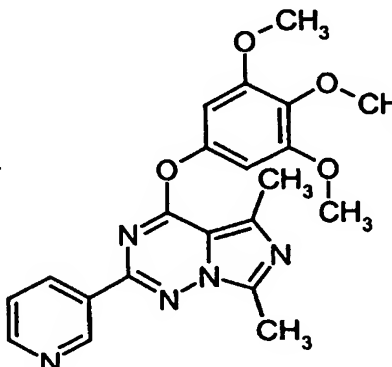
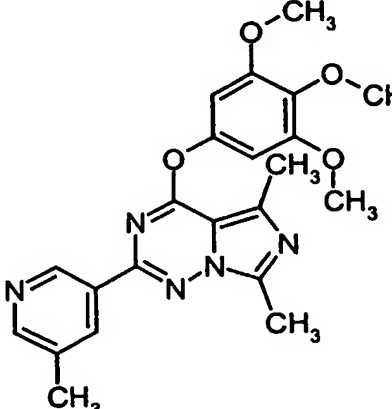
MS (EI): $m/z = 397$ ($M+H$)⁺

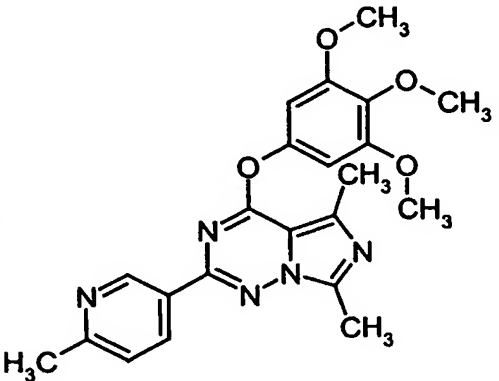
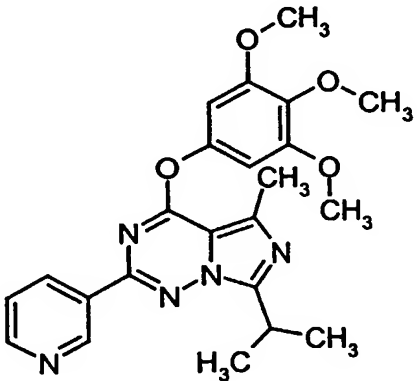
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.90 (s, 3H), 6.47 (dd, 1H), 6.59 (s, 2H), 6.95 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

15

Herstellung analog Beispiel 1:

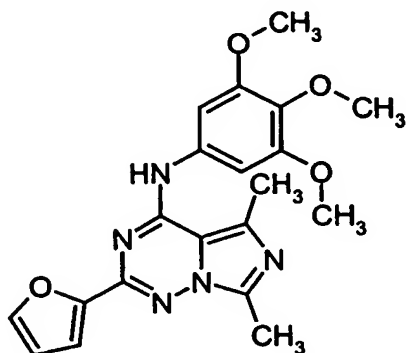
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
3		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.83$ min MS (EI): $m/z = 428$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.66$ - 2.75 (m, 9H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 8.12 (s, 1H).
4		LC/MS (Methode 1): $R_t = 4.31$ min MS (EI): $m/z = 413$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.32 (dd, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H).
5		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.39$ min MS (EI): $m/z = 408$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.59 (s, 2H), 7.99 (d, 2H), 8.69 (br. s, 2H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
6		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.58$ min MS (EI): $m/z = 428 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.61$ (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.84 (s, 2H), 7.81 (s, 1H).
7		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.57$ min MS (EI): $m/z = 408 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2.64$ (s, 3H), 2.68 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.79 (s, 6H), 6.87 (s, 2H), 7.54 (dd, 1H), 8.34 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.17 (d, 1H).
8		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.20$ min MS (EI): $m/z = 422 (M+H)^+$ $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.39$ (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.61 (s, 2H), 8.23 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 9.14 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
9		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.80$ min MS (EI): $m/z = 422$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.56 (s, 2H), 7.24-7.31 (m, 1H), 8.38 (d, 1H), 9.24 (d, 1H).
10		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.70$ min MS (EI): $m/z = 436$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.49$ (d, 6H), 2.75 (s, 3H), 3.72 (quint., 1H), 3.87 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 6.58 (s, 2H), 7.34 (dd, 1H), 8.38 (dt, 1H), 8.66 (d, 1H), 9.36 (s, 1H).

Beispiel 11

2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Eine Lösung von 128.55 mg (0.70 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin in 1 ml Tetrahydrofuran wird mit 96.74 mg (0.70 mmol) Kaliumcarbonat versetzt. Man lässt 10 Minuten rühren und fügt 98.68 mg (0.35 mmol) 2-(2-Furyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 26A zu. Man erhitzt 48 Stunden auf 90°C. Es wird mit Toluol versetzt und weitere 24 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Mischung mit 10 ml Dichlormethan verdünnt und mit 15 ml wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt. Es wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet, 15 filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 111 mg (80 % d. Th.)

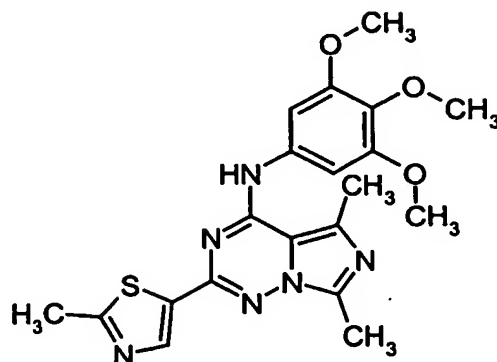
LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.30$ min

MS (EI): $m/z = 396$ ($M+H$)⁺

20 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 6.53 (dd, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.13 (s, 2H), 7.16 (dd, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H).

Beispiel 12

5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Herstellung analog Beispiel 11 mit 70.38 mg (0.19 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 53.1 mg (0.38 mmol) Kaliumcarbonat und 60 mg (0.19 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(2-methyl-1,3-thiazol-5-yl)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus
10 Beispiel 27A in 2 ml DMF bei 80°C. Zur Aufarbeitung wird das Produkt mit Methanol verrührt, filtriert, mit Diethylether gewaschen und die Kristalle werden getrocknet.

Ausbeute: 53 mg (65 % d. Th.)

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.26$ min

15 MS (EI): $m/z = 427$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.66$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.06 (m, 3H), 8.32 (s, 1H).

Herstellung analog Beispiel 12:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
13		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.70$ min MS (EI): $m/z = 412$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 7.08 (s, 2H), 7.36 (dd, 1H), 7.80 (dd, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.20 (br. s, 1H).
14		LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.85$ min MS (EI): $m/z = 407$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.08 (s, 2H), 7.12 (br.s, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.73 (m, 1H).
15		LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.18$ min MS (EI): $m/z = 427$ (M+H) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, DMSO-d ₆): $\delta = 2.57$ (s, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 7.37 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.71 (br. s, 1H).

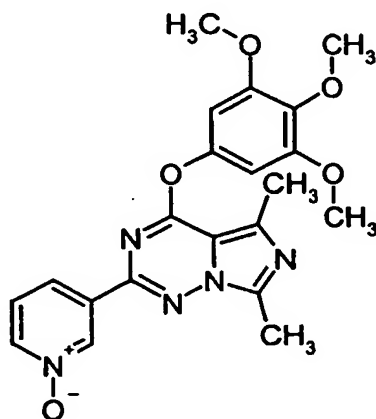
Beispiel	Struktur	Analytische Daten
16		LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.51$ min MS (EI): $m/z = 407$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.10 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.37 (dd, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.54 (br. s, 1H).
17		LC/MS (Methode 6): $R_t = 3.70$ min MS (EI): $m/z = 421$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.42$ (s, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.96 (s, 6H), 7.11 (m, 3H), 8.39 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 9.35 (m, 1H).
18		LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.20$ min MS (EI): $m/z = 421$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (300 MHz, CDCl ₃): $\delta = 2.62$ (s, 3H), 2.71 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.08 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 8.46 (dd, 1H), 9.40 (d, 1H).

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
19		LC/MS (Methode 6): $R_t = 4.00$ min MS (EI): $m/z = 435$ ($M+H$) ⁺ ¹ H-NMR (200 MHz, CDCl ₃): $\delta = 1.47$ (d, 6H), 2.82 (s, 3H), 3.70 (quint. 1H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 7.04-7.16 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 8.57 (dt, 1H), 8.69 (dd, 1H), 9.54 (d, 1H).

Beispiel 20

5,7-Dimethyl-2-(1-oxido-3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin

5



10

Eine Lösung von 55 mg (0.13 mmol) 5,7-Dimethyl-2-(3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 7 in 3 ml Dichlormethan vorgelegt wird mit 39.94 mg (0.16 mmol) 3-Chlor-perbenzoesäure versetzt. Um die Reaktion zu vervollständigen, werden nach 3 Stunden weitere 0.5 eq. 3-Chlor-perbenzoesäure hinzugefügt. Nach 30 Minuten wird das Gemisch mit Dichlormethan verdünnt und mit gesättigter wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen.

Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird über eine präparative HPLC gereinigt.

Ausbeute: 36 mg (63 % d. Th.)

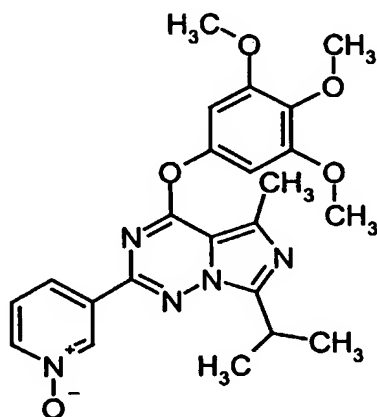
5 LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.25$ min

MS (EI): $m/z = 424$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.74$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.95 (dt, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.99 (m, 1H).

10 **Beispiel 21**

7-Isopropyl-5-methyl-2-(1-oxido-3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



15

Herstellung analog Beispiel 20 mit 40 mg (0.09 mmol) 7-Isopropyl-5-methyl-2-(3-pyridinyl)-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 10, 3 ml Dichlormethan und 27.17 mg (0.11 mmol) und 11.32 mg (0.05 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure.

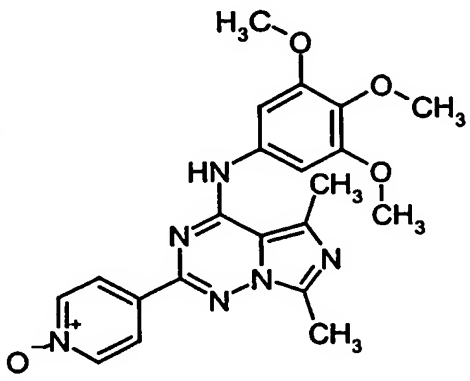
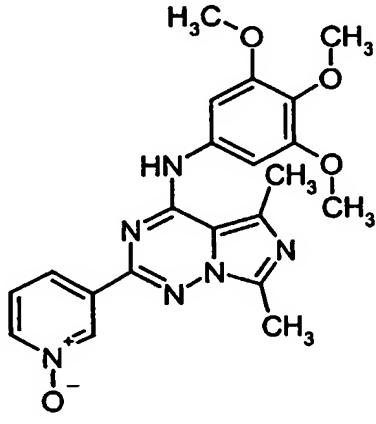
20 Ausbeute: 25 mg (60 % d. Th.)

LC/MS (Methode 7): $R_t = 2.63$ min

MS (EI): $m/z = 452$ ($M+H$)⁺

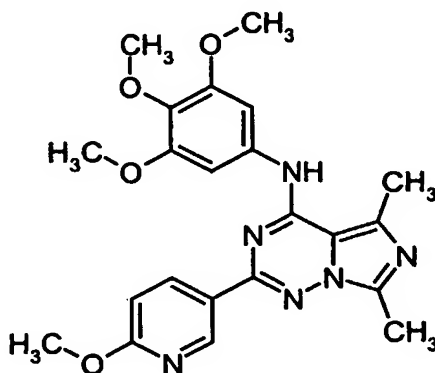
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.47 (d, 6H), 2.74 (s, 3H), 3.67 (quint. 1H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 6.53 (s, 2H), 7.27-7.34 (m, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.99 (s, 1H).

5 Herstellung analog Beispiel 20:

Beispiel	Struktur	Analytische Daten
22		<p>LC/MS (Methode 7): R_t = 2.04 min</p> <p>MS (EI): m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}^+$)</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.78 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 6H), 7.00 (s, 2H), 7.43 (br. s, 1H), 8.22 (m, 4H).</p>
23		<p>LC/MS (Methode 7): R_t = 1.88 min</p> <p>MS (EI): m/z = 423 ($\text{M}+\text{H}^+$)</p> <p>$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.69 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.95 (s, 6H), 7.00 (s, 2H), 7.14 (br. s, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 9.16 (s, 1H).</p>

Beispiel 24

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Herstellung analog Beispiel 12 aus 45 mg (0.25 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 34 mg (0.25 mmol) Kaliumcarbonat und 40 mg (0.12 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 40A in 2 ml DMF bei 80°C. Anschließend wird die Rohlösung direkt durch HPLC getrennt.

10

Ausbeute: 37 mg (68 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.24$ min

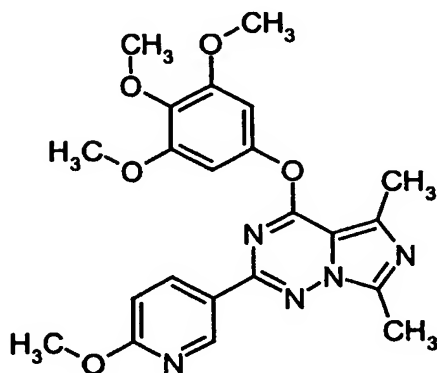
MS (ESI): $m/z = 438$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.72$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.89 (3H), 3.94 (6H), 4.00 (s, 3H), 6.79 (d, 1H), 7.05-7.11 (m, 3H), 8.45 (dd, 1H), 9.12 (d, 1H).

15

Beispiel 25

2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(3,4,5-trimethoxyphenoxy)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin



5

Herstellung analog Beispiel 1 aus 46 mg (0.25 mmol) 3,4,5-Trimethoxyphenol, 28 mg (0.25 mmol) Kalium-tert.-butylat und 40 mg (0.12 mmol) 2-(6-Methoxy-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 40A in 4 ml Tetrahydrofuran.

10

Ausbeute: 24 mg (44 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.70$ min

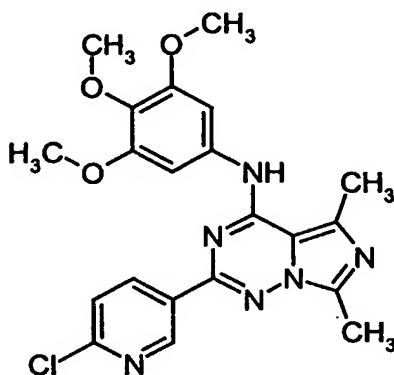
MS (EI): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.73$ (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.92 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.57 (s, 2H), 6.77 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.90 (d, 1H).

15

Beispiel 26

2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Herstellung analog Beispiel 12 aus 56 mg (0.31 mmol) 3,4,5-Trimethoxyanilin, 42 mg (0.31 mmol) Kaliumcarbonat und 50 mg (0.15 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-4-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin aus Beispiel 38A in 2 ml DMF bei 80°C. Anschließend wird die Rohlösung direkt durch HPLC getrennt.

10

Ausbeute: 42 mg (62 % d. Th.)

LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.92$ min

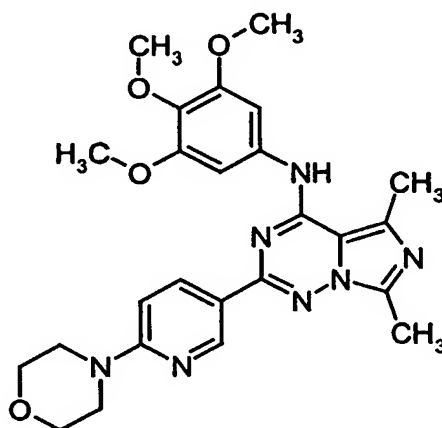
MS (ESI): $m/z = 441$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.71$ (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 7.04 (s, 2H), 7.12 (br.s, 1H), 7.41 (d, 1H), 8.55 (dd, 1H), 9.30 (d, 1H).

15

Beispiel 27

5,7-Dimethyl-2-[6-(4-morpholinyl)-3-pyridinyl]-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin



5

Ieine Mischung aus 2 ml Morpholin, 20 mg (0.05 mmol) 2-(6-Chlor-3-pyridinyl)-5,7-dimethyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-amin aus Beispiel 26 und 13 mg (0.10 mmol) Kaliumcarbonat wird über Nacht auf 135°C erhitzt. Nach Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 15 ml Wasser versetzt und dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird durch HPLC gereinigt.

Ausbeute: 7.4 mg (33 % d. Th.)

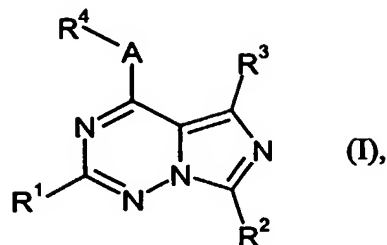
15 LC/MS (Methode 3): $R_t = 2.27$ min

MS (ESI): $m/z = 492$ ($M+H$)⁺

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): $\delta = 2.68$ (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 3.57-3.67 (m, 4H), 3.80-3.90 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.94 (s, 6H), 6.65 (d, 1H), 7.03 (br.s, 1H), 7.09 (s, 2H), 8.38 (dd, 1H), 9.15 (d, 1H).

Patentansprüche**1. Verbindungen der Formel**

5



in welcher

10

R¹ 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, Halogen, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, (C₁-C₆-Alkyl)carbonyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Nitro, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein kann,

15

wobei

R⁵ und **R⁶** unabhängig voneinander für C₁-C₆-Alkyl oder

20

R⁵ und **R⁶** zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der gegebenenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl oder C₃-C₄-Cycloalkyl,

25

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

und

5 R^4 C_6-C_{10} -Aryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, Formyl, Carboxyl, Carbamoyl, Cyano, Hydroxy, Trifluormethyl, Trifluoromethoxy, Nitro, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy, 1,3-Dioxa-propan-1,3-diyl, C_1-C_6 -Alkylthio und $-NR^7R^8$ substituiert sein kann,

10 worin

R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6 -Alkyl oder C_1-C_6 -Alkylcarbonyl,

15 bedeuten,

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

20

R^1 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy und $-NR^5R^6$ substituiert sein kann,

25 wobei

R^5 und R^6 unabhängig voneinander C_1-C_6 -Alkyl oder

30 R^5 und R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegeben-

nenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

5

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

10

und

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Halogen, C₁-C₆-Alkyl und C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, bedeuten

15

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1 und 2, wobei

20

R¹ Thienyl, Furyl, Thiazolyl oder Pyridyl, die jeweils mit bis zu 2 unabhängig voneinander ausgewählten Substituenten aus der Gruppe Oxo, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy und -NR⁵R⁶ substituiert sein können,

25

wobei

R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander C₁-C₆-Alkyl oder

R⁵ und R⁶ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5 bis 8-gliedrigen Heterocyclus bilden, der gegeb-

30

nenfalls mit C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Hydroxyalkyl substituiert ist,

R² C₁-C₆-Alkyl,

5

R³ Methyl,

A Sauerstoff oder NH,

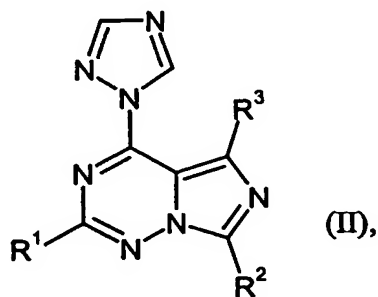
10

R⁴ Phenyl, das mit bis zu 3 C₁-C₆-Alkoxyresten substituiert ist, bedeuten

sowie deren Salze, Solvate und/oder Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel

15

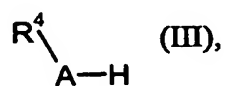


in welcher

20

R¹, R² und R³ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

mit Verbindungen der Formel



25

in welcher

R^4 und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen aufweisen,

5

zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt und diese gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

- 10 5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
- 15 6. Arzneimittel enthaltend mindestens eine der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 und mindestens einen pharmazeutisch verträglichen, im wesentlichen nichtgiftigen Träger oder Exzipienten.
- 20 7. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von neurodegenerativen Erkrankungen.
- 25 8. Verwendung der Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen.
- 30 9. Verwendung nach Anspruch 7, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.
10. Verwendung nach Anspruch 8, wobei die psychiatrische Erkrankung die Schizophrenie ist.

11. Verfahren zur Bekämpfung von Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen in Mensch oder Tier durch Verabreichung einer wirksamen Menge der Verbindungen aus Ansprüchen 1 bis 3.
- 5 12. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die neurodegenerative Erkrankung die Parkinson'sche Krankheit ist.
13. Verfahren nach Anspruch 11, wobei die psychiatrische Erkrankung die Schizophrenie ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/06662

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P25/16 A61P25/18
//(C07D487/04, 253:00, 235:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	DE 101 30 151 A (BAYER AG) 2 January 2003 (2003-01-02) claims 1,2; example 1 ---	1,8
P,X	DE 101 30 167 A (BAYER AG) 2 January 2003 (2003-01-02) claims 1,6 ---	1,8
A	WO 02 48144 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ; FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 20 June 2002 (2002-06-20) page 4, line 5 - line 10 ---	1,8
A	US 3 941 785 A (CLARKE ET AL) 2 March 1976 (1976-03-02) cited in the application column 1, line 14 - line 52 ---	1,8
-/--		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 October 2003

Date of mailing of the international search report

17/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/JP 03/06662

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	<p>EP 1 250 923 A (PFIZER PROD INC) 23 October 2002 (2002-10-23) cited in the application claim 1</p> <p>-----</p>	8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP03/06662

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although Claims 11-13 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/03/06662

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 10130151	A	02-01-2003	DE 10130151 A1	02-01-2003
			WO 03000269 A2	03-01-2003
DE 10130167	A	02-01-2003	DE 10130167 A1	02-01-2003
			WO 03000693 A1	03-01-2003
WO 0248144	A	20-06-2002	AU 2798502 A	24-06-2002
			CA 2431326 A1	20-06-2002
			WO 0248144 A1	20-06-2002
			EP 1347973 A1	01-10-2003
US 3941785	A	02-03-1976	GB 1457873 A	08-12-1976
			AT 336029 B	12-04-1977
			AT 2374 A	15-08-1976
			AU 474078 B2	15-07-1976
			AU 6377473 A	19-06-1975
			BE 809369 A1	03-07-1974
			CA 1005057 A1	08-02-1977
			CH 618170 A5	15-07-1980
			DE 2364076 A1	18-07-1974
			ES 422001 A1	01-08-1976
			FI 57260 B	31-03-1980
			FI 793137 A	10-10-1979
			FR 2213058 A1	02-08-1974
			IE 38681 B1	10-05-1978
			IL 43872 A	31-01-1979
			JP 49095994 A	11-09-1974
			LU 69099 A1	02-04-1974
			NL 7400095 A	08-07-1974
			NO 140301 B	30-04-1979
			SE 408179 B	21-05-1979
			ZA 7309534 A	27-11-1974
EP 1250923	A	23-10-2002	AU 3440902 A	24-10-2002
			CA 2382326 A1	20-10-2002
			CN 1382490 A	04-12-2002
			EP 1250923 A2	23-10-2002
			HU 0201310 A2	28-02-2003
			JP 2002363103 A	18-12-2002
			PL 353535 A1	21-10-2002
			US 2003008806 A1	09-01-2003
			US 2003018047 A1	23-01-2003
			US 2003032579 A1	13-02-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT 03/06662

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D487/04 A61K31/53 A61P25/16 A61P25/18
 //(C07D487/04,253:00,235:00)

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	DE 101 30 151 A (BAYER AG) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Ansprüche 1,2; Beispiel 1 ---	1,8
P,X	DE 101 30 167 A (BAYER AG) 2. Januar 2003 (2003-01-02) Ansprüche 1,6 ---	1,8
A	WO 02 48144 A (ERGUEDEN JENS-KERIM ;FLUBACHER DIETMAR (DE); NIEWOEHNER ULRICH (DE) 20. Juni 2002 (2002-06-20) Seite 4, Zeile 5 - Zeile 10 ---	1,8
A	US 3 941 785 A (CLARKE ET AL) 2. März 1976 (1976-03-02) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 14 - Zeile 52 ---	1,8
	-/--	



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. Oktober 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/10/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Bakboord, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/SA/03/06662

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	<p>EP 1 250 923 A (PFIZER PROD INC) 23. Oktober 2002 (2002-10-23) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1</p> <p>-----</p>	8

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 11-13 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONAL RESEARCH REPORT

Angaben zu Veröffentlichungen der selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC 03/06662

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10130151 A	02-01-2003	DE 10130151 A1	02-01-2003
		WO 03000269 A2	03-01-2003
DE 10130167 A	02-01-2003	DE 10130167 A1	02-01-2003
		WO 03000693 A1	03-01-2003
WO 0248144 A	20-06-2002	AU 2798502 A	24-06-2002
		CA 2431326 A1	20-06-2002
		WO 0248144 A1	20-06-2002
		EP 1347973 A1	01-10-2003
US 3941785 A	02-03-1976	GB 1457873 A	08-12-1976
		AT 336029 B	12-04-1977
		AT 2374 A	15-08-1976
		AU 474078 B2	15-07-1976
		AU 6377473 A	19-06-1975
		BE 809369 A1	03-07-1974
		CA 1005057 A1	08-02-1977
		CH 618170 A5	15-07-1980
		DE 2364076 A1	18-07-1974
		ES 422001 A1	01-08-1976
		FI 57260 B	31-03-1980
		FI 793137 A	10-10-1979
		FR 2213058 A1	02-08-1974
		IE 38681 B1	10-05-1978
		IL 43872 A	31-01-1979
		JP 49095994 A	11-09-1974
		LU 69099 A1	02-04-1974
		NL 7400095 A	08-07-1974
		NO 140301 B	30-04-1979
		SE 408179 B	21-05-1979
		ZA 7309534 A	27-11-1974
EP 1250923 A	23-10-2002	AU 3440902 A	24-10-2002
		CA 2382326 A1	20-10-2002
		CN 1382490 A	04-12-2002
		EP 1250923 A2	23-10-2002
		HU 0201310 A2	28-02-2003
		JP 2002363103 A	18-12-2002
		PL 353535 A1	21-10-2002
		US 2003008806 A1	09-01-2003
		US 2003018047 A1	23-01-2003
		US 2003032579 A1	13-02-2003